

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

1945
ANNÉE 1944

THESE

N°

137

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Hélène CACAUD

Née le 23^e Septembre 1919, à Vincennes (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le **22 FEV 1945** 19..

LE

MYELOME MULTIPLE

QUELQUES PARTICULARITÉS NOUVELLES

LAPE LIBRARY

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Hélène CACAUD

Née le 23 Septembre 1919, à Vincennes (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

LE

MYELOME MULTIPLE

QUELQUES PARTICULARITÉS NOUVELLES

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Justin BEZANÇON
Technique opératoire	MOULONGUET
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	BROCQ.
	QUENU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	LANTUEJOL.
Clinique d'accouchement	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	GIROUD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

113811

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAT	Pathologie médicale.
N.	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
N.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Boger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	RENARD	Ophthalmologie.
DEGREZ (H.).	Physique.	RICHET	Physiologie.
DESOILLE	Médecine légale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.		
Mlle GAUTHIER- VILLARS	Anatomie pathologique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
LE LORIER	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.

**IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT**

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER ..		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy ..		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	

M.	
ECALLE	Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

En témoignage de profonde affection.

A MON FRERE

LE DOCTEUR PERROTTE

A MA BELLE-SŒUR ET A MES NEVEUX

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOEL FIESSINGER

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse. Hommage res-
pectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GEORGES MARCHAL

Médecin de l'Hôpital Tenon.

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Qui nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse. Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX :

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE DOCTEUR BRECHOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Externat (ff) :

MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB

MONSIEUR LE DOCTEUR CAIN

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR HAGUENAU

MONSIEUR LE DOCTEUR FOUQUET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCHAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

INTRODUCTION

Nous avons l'intention, dans cette étude, d'exposer quelques particularités nouvelles des myélomes multiples individualisés par KAHLER, en 1889.

Il s'agit d'une affection tumorale maligne, développée aux dépens des éléments mêmes de la moelle osseuse. Elle aboutit, en un temps variable, à la destruction du tissu osseux.

Pendant très longtemps, la maladie de KAHLER fut considérée comme exceptionnelle. Son diagnostic, souvent méconnu d'ailleurs, ne reposait que sur les caractères schématiques assignés à la maladie par KAHLER lui-même : douleurs osseuses avec fractures et déformations, état cachectique, associés à un seul signe biologique : la présence dans les urines des patients d'un corps chimique particulier, considéré longtemps comme pathognomonique de l'affection, la protéine découverte par BENICE-JONES.

Actuellement, si le nombre des cas connus reste encore peu élevé, cependant la maladie de KAHLER ne peut plus être considérée comme une curiosité pathologique; elle est diagnostiquée de plus en plus souvent grâce aux perfectionnements des techniques d'investigation.

La radiologie permet de voir le détail et la dissémination des lésions osseuses.

Les dosages chimiques du sang mirent en lumière un trouble très particulier : l'hyperglobulinémie.

Enfin, la ponction sternale, remplaçant les coupes histologiques aux résultats discordants et souvent insuffisants, nous familiarisa avec les éléments cellulaires médullaires.

Ainsi la maladie de KAHLER est actuellement bien connue. Cependant, nous verrons qu'il existe de nombreuses formes de passage avec les plasmocytomes localisés d'une part, et de l'autre avec les leucémies. C'est dire que les frontières de cette affection sont encore imprécises et que sa place nosographique fait toujours l'objet de discussions.

DIVISION

Par ces quelques mots, nous indiquons les lignes générales de cet exposé :

1. Historique : Il nous a paru intéressant de rappeler les étapes parcourues dans la connaissance de cette affection, depuis les premières découvertes uniquement anatomiques, jusqu'à celles modernes concernant la pathologie cellulaire et les modifications protéiniques du sang.

2. Rappel de la symptomatologie générale des myélomes multiples, permettant de savoir sur quels éléments cliniques se base le diagnostic.

3. Exposé des observations qui nous ont été transmises par le Professeur agrégé G. MARCHAL.

4. Etude particulière de certains faits concernant :

- l'étiologie de la maladie,
- son évolution,
- la radiologie des lésions osseuses,
- les troubles biochimiques du sang,
- les cellules myélomateuses.

5. Enfin, après quelques mots de traitement, nous terminerons cet exposé sur l'étude des frontières de cette affection et sur ses rapports avec les plasmocytomes localisés et les leucémies.

HISTORIQUE

Deux noms dominent toute l'histoire des myélomes multiples :

celui de BENCE-JONES qui, en 1848, publia un article concernant « une nouvelle substance apparue dans les urines d'un malade atteint de Mollities ossium » ;

celui de KAHLER qui, le premier, en 1889, donna une description clinique de la maladie qui devait porter son nom.

Mais déjà, depuis plusieurs années, des cliniciens connaissaient cette affection :

MAC INTYRE lui donna le nom de « Mollities ossium ». Avec WATSON et BENCE-JONES, cet auteur fit la première description anatomique des lésions dont DALRYMPLE fit l'examen histologique. Les publications concernant ce premier cas s'échelonnent sur les années 1846, 1848, 1850.

De 1848 à 1873, trois nouveaux cas sont publiés par Herman WEBER en 1867, CRUDEL en 1871 et ADAMS et DOWSE en 1872.

En 1873, paraît une deuxième description également anatomique, due à RUSTITZKY; sous le nom de myélome multiple, cet auteur rapporte l'observation d'un homme de 47 ans, qui présentait une tumeur de l'orbite droite et une paraplégie. L'autopsie montra des tumeurs de la moelle osseuse et du tissu osseux au niveau du crâne, des côtes, du sternum, de trois vertèbres dorsales et de l'humérus droit.

Ce n'est qu'après les travaux de KUHNE en 1882 et STOKVIS en 1883 que paraissent ceux de KAHLER.

Pour la première fois sont précisés les symptômes et l'évolution du myélome; c'est à ce moment que lui est nettement rattaché le premier signe biologique, la protéinurie décrite par BENCE-JONES trente-cinq ans auparavant.

A partir de cette époque, les publications deviennent plus nombreuses; les cas de myélomes se succèdent : travaux de VIGNARD et GALLAVARDIN, HOFFMANN (premier cas de plasmocytome), HIRCHFELD qui donna une classification des myélomes et dans ces dernières années, il faut citer les observations de Martha SCHMIDTMANN, GESCHICKTER et COPELAND, JACKSON et BETHEA, OSGOOD et HUNTER, MULLER et MAC NAUGHTON, MILLS et PRITCHARD, à l'étranger, René MACH et Mme MACH, CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, WEISSENBACH et ses collaborateurs, DAMADE et LÉGER, LEMAIRE et MALLARMÉ, MARCHAL et MALLET, pour n'en citer que quelques-uns.

Les observations ne se réduisent plus seulement à des contrôles d'autopsies; en effet, le diagnostic peut être fait in vivo grâce aux nouvelles méthodes de recherche :

La radiographie s'avère indispensable au diagnostic. Sa pratique systématique met en évidence les lésions osseuses particulières aux myélomes, leur localisation et leur diffusion.

La ponction sternale éclipse les examens histologiques pratiqués jusqu'alors. Utilisée pour la première fois en France, en 1936, par CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, elle était connue à l'étranger depuis quelques années (FLEISHAKER et KLIMA).

Actuellement, universellement employée, elle apporte au diagnostic du myélome un appoint de valeur inestimable.

FERRATA et STARTI en 1937 publient un cas diagnostiqué pendant la vie grâce à la ponction sternale.

Sur 7 myélomes diagnostiqués par VARADI, 6 ont été confirmés grâce à cette méthode.

Les résultats obtenus prouvent la valeur du procédé qui permet un diagnostic de certitude, fait le plus souvent précocement.

De plus, véritable biopsie de la moelle vivante, elle a l'immense avantage de permettre l'étude des cellules myélomateuses et de mettre en valeur le rôle prépondérant des plasmocytes (VARADI, GESCHICKTER et COPELAND, WEISSENBACH et LIEVRE, MARCHAL et MALLET).

Depuis une vingtaine d'années environ, l'étude biologique de la maladie de KAHLER a été entreprise. Jusque là, l'albuminurie de BENCE-JONES, seule trouble protidique connu, était considérée comme pathognomonique; son inconstance d'une part, sa présence dans d'autres affections d'autre part, diminuèrent peu à peu sa valeur.

C'est en 1928 que fut découverte l'hyperprotidémie. Il s'agit donc d'une acquisition récente due à PERLZWEIG, DELERUE et GESCHICKTER.

Ces premiers travaux furent suivis des mémoires de BENNHOLD, W. H. WEILL, BANNICK et GREENE, JORES, REIMANN, SHERER, MEDES, WINTROBE et BULL et enfin de ceux très importants de MAGNUS-LESY. Citons encore les publications de BONNIGER, VOLTA, KYDD....

L'hyperprotidémie devint alors le signe humoral essentiel de la maladie de KAHLER.

En France, jusqu'à l'observation de CARNOT, CAROLI, H. BÉNARD et KAYSER (1937), l'hyperprotidémie n'était signalée dans aucun mémoire, aucune observation. Ces auteurs étudièrent son importance, sa valeur, sa constance, son temps d'apparition.

Cette hyperprotidémie est également étudiée quali-

tativement et on constate qu'elle est due à l'augmentation des globulines.

Ces faits sont retrouvés par MAGNUS-LEVY, SNAPPER, SHIRER, VIGNATI, LASSEBRE et SERVANTIE... Mais, tandis que les uns (parmi lesquels MAGNUS-LEVY et SNAPPER) constatent une augmentation des euglobulines, d'autres pensent que l'augmentation des globulines est due seulement aux pseudo-globulines. Nous verrons ultérieurement que ces subtiles distinctions chimiques n'ont pas, en pratique, une très grande importance pour le clinicien; ce qui compte avant tout, c'est l'hyperglobulinémie totale.

A l'époque actuelle, par conséquent, et sans présager des nouvelles découvertes qui pourront être faites dans tous les domaines, nous pouvons dire que les manifestations de la maladie de KAHLER nous sont bien connues. Elle apparaît comme une sorte de sarcome de la moelle osseuse, dont les modalités cliniques, radiologiques, cytologiques et biochimiques sont caractéristiques.

RAPPEL DE LA SYMPTOMATOLOGIE GÉNÉRALE DE LA MALADIE DE KAHLER

Nous allons étudier brièvement dans ce chapitre la symptomatologie classique du myélome multiple.

L'exposé sera divisé en trois parties :

1° Symptômes principaux :

a) osseux : douleurs, tumeurs, déformations, fractures;

b) généraux : anémie et cachexie.

2° Complications assez fréquentes.

3° Les examens spéciaux.

1° SYMPTOMES PRINCIPAUX :

a) *Osseux* :

Les douleurs sont bien souvent le premier symptôme amenant le malade à consulter. Les cas de DAMADE et LÉGER, René MACH et Mme MACH, MULLER et MAC NAUGHTON, MILLS et PRITCHARD... et quatre des observations de G. MARCHAL et L. MALLET débutent ainsi.

Leur siège est extrêmement variable; cependant, GESCHICKTER et COPELAND, dans leurs statistiques, ont établi que les régions lombaires et sacrées sont les plus

fréquemment atteintes (70 % des cas); viendraient ensuite la cage thoracique, côtes et sternum (20 %), enfin les membres inférieurs et supérieurs; les autres régions ne seraient que plus rarement le siège des douleurs (5 % des cas environ).

Les douleurs craniennes sont manifestement trop négligées dans cette statistique.

La douleur survient tantôt insidieusement, tantôt de façon brutale, à la suite d'un effort, d'un mouvement brusque, d'une contraction musculaire (WALLGREEN, COPELAND et GESCHICKTER). Ces attaques douloureuses laissent à leur suite faiblesse et prostration.

Les caractères et l'intensité de la douleur sont variables suivant les sujets et les périodes de la maladie : vagues et mal définies pour les uns, rhumatoïdes pour d'autres, elles peuvent être enfin névritiques (à type de sciatique dans le cas de DUVOIR, PADOVANI, LAYANI et LAUDAT) ou en ceinture avec irradiations dans les membres (DAMADE et LÉGER).

Intermittentes au début, d'intensité variable, exagérées par les mouvements et la pression, susceptibles de rémission, elles deviennent au fur et à mesure des progrès de la maladie plus intenses et plus continues; ce qui a fait diviser l'évolution de la douleur en cinq périodes (GESCHICKTER et COPELAND).

Contrairement au symptôme précédent, les tumeurs osseuses attirent rarement l'attention.

Le plus souvent multiples, elles siègent principalement aux côtes, sternum, colonne vertébrale, clavicules. On a cité cependant quelques cas de foyers uniques (GESCHICKTER et COPELAND, WALLGREEN); notre observation n° 4 fut pendant longtemps une forme localisée au maxillaire supérieur, dont la tuméfaction fut le premier symptôme.

De nombreux adjectifs ont caractérisé leur consis-

tance : elles sont en général élastiques et pulsatiles, le plus souvent indolores.

Leur volume va d'un pois à une orange; il est d'ailleurs variable et la disparition des tumeurs suivie de leur réapparition n'est pas rare.

Les déformations sont connues depuis très longtemps comme accompagnant souvent le myélome; KAHLER en parle dans ses descriptions.

Elles portent essentiellement sur la cage thoracique et la colonne vertébrale et frappent surtout les malades par la diminution de la taille et l'aspect voûté qu'elles entraînent.

Dans l'observation de DAMADE et LÉGER, le malade remarque la voussure et l'examen montre une cypho-scoliose importante.

Dans le cas de CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, l'affaissement de la colonne vertébrale apparut immédiatement après les douleurs osseuses. La cypho-scoliose, très forte, s'étendait de la 6^e vertèbre dorsale à la 2^e vertèbre lombaire. En dehors de la colonne vertébrale, il n'existait aucune déformation, ce qui est de règle dans le myélome où l'atteinte des os longs est rare.

Les fractures osseuses sont très fréquentes dans le myélome multiple : une statistique de GESCHICKTER et COPELAND indique 33 % de fractures pathologiques en cas de tumeurs métastatiques, 62 % en cas de myélomes multiples.

Si, fréquemment, elles surviennent au début, au même titre que les douleurs, il est rare qu'elles soient d'emblée rattachées à leur véritable cause.

Contrairement aux fractures par métastases cancéreuses, leur siège d'élection est la cage thoracique; en ce point, les fractures sont multiples, plusieurs côtes, les clavicules, le sternum peuvent simultanément se fracturer.

Nous retrouvons de tels faits dans l'une des observations de CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER : chez ce malade de 59 ans, survint brusquement un craquement sous-occipital entraînant rigidité de la nuque et douleurs aux mouvements : il s'agissait d'une fracture du rachis cervical.

VARADI cite un cas de fracture rachidienne suivie de fractures de côtes, un autre s'accompagnant de fractures des VII^e, VIII^e et X^e côtes.

Nos observations n^{os} I, V et VII illustrent ces faits.

b) *Généraux :*

L'anémie est presque constante. Son taux, variable, oscille généralement entre 2 et 3 millions : nos observations n^{os} I, II et V se maintiennent aux alentours de 2.500.000 globules rouges; VARADI, OSGOOD et HUNTER... citent des chiffres analogues.

Plus rarement, les globules s'abaissent jusqu'à 1 million et demi : citons, par exemple les cas de DAMADE et LÉGER, où le taux des globules rouges est passé de 2.842.000 à 1.650.000, celui de MILLS et PRITCHARD (2.200.000 au début, 1.670.000 en fin d'évolution).

Rares aussi sont les cas où l'anémie est peu intense, aux environs de 4 millions : sur 60 cas de GESCHICKER et COPELAND, 16 seulement (soit 23 %) ont des chiffres aussi élevés.

Le plus souvent, il s'agit d'une anémie banale; parfois, elle est de type plus sévère avec réaction médullaire modérée (normoblastes, anisocytose et poïkilocytose : DAMADE et LÉGER, René MACH et Mme MACH, notre cas n^o III).

Cette anémie s'accompagne d'une formule blanche banale dans 70 % des cas. Parfois, la leucocytose s'élève (23 %), rarement il existe une leucopénie (7 %).

La cachexie accompagne constamment la maladie de KAHLER. Elle peut exister à un degré plus ou moins élevé dès le début de l'affection : fatigue, amaigrissement, perte des forces peuvent amener le malade à consulter. Mais surtout, elle augmente au fur et à mesure des progrès du myélome. L'amaigrissement s'accroît de jour en jour; les forces diminuent rapidement et le malade devient un grabataire.

2° COMPLICATIONS ASSEZ FRÉQUENTES :

Selon une statistique de GESCHICKTER et COPELAND, les manifestations respiratoires de la maladie de KAHLER sont surtout de type bronchitique (55 % des cas). Il s'agit d'une bronchite chronique avec expectoration muco-purulente, favorisée par la cachexie et l'hypostatisme. L'emphysème surviendrait comme conséquence de la bronchite (WALLGREEN).

Des pleurésies de formes variées ont été citées par différents auteurs (MAC INTYRE, WALLGREEN). Le cas de LEMAIRE et MALLARMÉ est typique : le patient présentait un épanchement de la base pulmonaire droite, décelable cliniquement; l'examen du liquide de ponction montrait une réaction cellulaire intense de type plasmocytaire. L'autopsie révéla des poumons œdématisés et un double épanchement pleural.

La coexistence ou le développement d'une tuberculose pulmonaire au cours d'une maladie de KAHLER a été rarement décrite.

Dans l'une de nos observations (n° III), cette association a été constatée. Une tuberculose pulmonaire fibreuse a été réveillée et s'est transformée en phtysie galopante avec cirrhose graisseuse du foie. Il semble bien que la maladie de KAHLER a hâté la marche de la tuberculose. Mais il s'agit là d'un cas isolé.

Enfin, il est bien connu que les malades atteints de myélome meurent souvent d'une maladie intercurrente pulmonaire : cas de MILLS et PRITCHARD : broncho-pneumonie terminale chez une malade qui avait présenté deux pneumonies suivies de phlébites; nos observations n° I et n° IV : broncho-pneumonie terminale.

Selon plusieurs auteurs, les manifestations rénales accompagnent la maladie de Kahler dans 70 % des cas.

Parfois, elles représentent le symptôme initial : c'est le cas dans les observations de :

WEISSENBACH, RAVINA et LIEVRE : début par une albuminurie persistante, atteignant 13 gr., non influencée par le régime hypochloruré et hypoazoté. Elle précéda les signes osseux de quelques mois.

GESCHICKTER et COPELAND : la néphrite chronique fut précédée d'une néphrite aiguë avec hématurie, douleurs lombaires, anasarque, palpitations.

GATTARDI, hématurie initiale.

Plus souvent, semble-t-il, il s'agit d'une néphrite chronique apparaissant au cours de l'affection :

deux cas de MILLS et PRITCHARD s'accompagnent d'albuminurie, pyurie et cylindrurie;

dans une observation de LEMAIRE et MALLARMÉ, l'analyse cytologique des urines révéla une albuminurie, quelques cylindres, des leucocytes;

dans celle de DAMADE et LÉGER, l'albuminurie à 0 gr. 56 s'associait à des cellules épithéliales et de rares cylindres;

enfin, dans l'une de nos observations (n° IV), existait une albuminurie avec azotémie à 0 gr. 70.

A côté des néphrites proprement dites, on a cité des néphroses (MOORE et WALLGREEN) et des réactions amyloïdes (WEBER, JOCHMANN et SCHUNN...).

Quels sont les rapports de cette atteinte rénale avec

l'albuminurie de BENCE-JONES ? C'est là une question discutée.

L'association serait fréquente. Des études expérimentales ont montré les unes que la néphrite est nécessaire à l'élimination du corps de BENCE-JONES (DECASTELLO), d'autres que l'injection du corps de BENCE-JONES provoque l'apparition de néphrite.

Selon MAGNUS-LEVY, l'élimination d'albumine de BENCE-JONES n'est pas en rapport avec une affection rénale. Mais celle-ci finit, si l'évolution se prolonge, par apparaître. Elle se manifeste alors par l'existence, à côté de l'albuminurie thermo-soluble, de l'albumine ordinaire accompagnée de cylindrurie, d'un trouble des réactions de dilution et de concentration, d'une mauvaise élimination de la phénol-sulfone-phtaléine. Le malade peut alors succomber à une insuffisance rénale urémique.

Enfin parmi les autres complications des myélomes multiples, il faut citer : les manifestations nerveuses, gastro-intestinales et cardio-vasculaires.

Les atteintes nerveuses sont dues à la compression tumorale soit costale (douleurs intercostales), soit vertébrale (douleurs radiculaires). A l'extrême, les lésions osseuses vertébrales entraînent un effondrement du corps vertébral dorsal ou lombaire surtout : il s'établit alors une paraplégie. Ces lésions se constituent bien souvent insidieusement ; parfois, cependant, elles surviennent brusquement à la suite d'une chute ou d'un effort.

Les autres atteintes nerveuses, diplopie, glossoplégie, lésion du grand hypoglosse (notre observation n° IV) sont moins fréquentes.

Les troubles gastro-intestinaux sont variés : diarrhées et coliques, hématuries, ulcère peptique, vomissements... Ils sont peu intéressants car ils surviennent plus souvent comme complications terminales de la maladie de KAHLER.

Cœur et vaisseaux restent en général indemnes pendant toute l'évolution. Le seul fait un peu particulier est l'apparition de thromboses veineuses signalées par différents auteurs : WALLGREEN et VENTURI (thrombose du sinus intra-cranien coexistant avec un myélome du crâne), VENTURI, WINTROBE et BULL (thrombose rétinienne entraînant la cécité).

3° LES EXAMENTS SPÉCIAUX :

a) *La radiographie.*

Elle a rendu au diagnostic des myélomes multiples d'immenses services en permettant de connaître durant la vie les anomalies osseuses typiques de cette affection.

Pour avoir toute son utilité, elle doit être faite systématiquement :

- examen du squelette entier,
- examen des pièces osseuses sous divers angles,
- répétition des radiographies.

Les lésions myélomateuses présentent les caractères schématiques suivants :

- multiplicité des lésions; il s'agit rarement d'une lésion unique; plusieurs os sont atteints en divers points;
- siège : par ordre de fréquence décroissante : les lésions atteignent le sternum, les côtes, la colonne vertébrale, le crâne, les os longs en particulier ceintures pelvienne et scapulaire. Elles siègent dans tous les os à moelle rouge et la radio met en évidence le point de départ médullaire avec érosion secondaire de la corticale;
- l'aspect double des images : il y a en effet une augmentation de volume de l'os particulièrement visible aux côtes, sternum et clavicules (images de soufflure pseudo-kystique); en même temps, des images claires de petites

dimensions à bords précis, arrondis, classiquement décrits comme taillés à « l'emporte-pièce » sans aucune condensation périphérique.

Ces images lacunaires sont surtout nettes au niveau du crâne, atteignant frontal, pariétaux, temporaux; le crâne apparaît volumineux; les sutures sont plus ou moins distendues.

Au niveau du thorax, l'aspect boursofflé domine, associé aux images lacunaires; l'atteinte claviculaire est peu intense, contrastant avec celle du sternum et des côtes.

Le rachis est décalcifié et les lésions osseuses entraînent les considérables déformations dont nous avons parlé.

Le bassin, atteint parfois avec le reste du squelette, présente des nappes de décalcification ou un aspect finement lacunaire, ostéo-porotique.

Dans nos observations, nous retrouvons toutes ces anomalies :

Ainsi, la radiographie du cas n° 1 montre, outre une fracture de l'humérus droit, des lacunes « à l'emporte-pièce » entamant la corticale diaphysaire. L'ischion également fracturé est le siège d'une raréfaction osseuse de type ostéomalacique. Des corps vertébraux sont tassés et effondrés. Mais, dans cette observation, le crâne est indemne.

Dans le cas n° IV, par contre, le crâne est criblé de géodes ainsi que les VI^e, VII^e, VIII^e, XI^e et XII^e côtes. La VII^e est déformée par de grosses géodes pseudo-kystiques.

b) *L'albuminurie de BENCE-JONES.*

Le premier trouble bio-chimique constaté au cours du myélome fut l'existence dans les urines d'un corps particulier décrit par BENCE-JONES et qui ne fut d'ailleurs rattaché à la maladie que beaucoup plus tard.

Comment la considérerait-on ? Qu'en pensons-nous actuellement ? C'est ce que nous allons exposer dans un court chapitre.

La protéine de BENCE-JONES est trouvée dans les urines par chauffage. Elle précipite en effet à 60° pour disparaître à l'ébullition et réapparaître par refroidissement. Elle se différencie ainsi de l'albumine vraie, mais peut coexister avec elle, rendant difficiles les recherches et nécessitant des artifices de technique.

Chimiquement, elle est assez mal définie. MAGNUS-LEVY la considérerait non comme une albumose mais comme un ensemble de plusieurs corps de nature protéinique. Actuellement, on pense qu'il s'agit d'une protéine particulière. Elle est thermo-soluble, de viscosité faible, de poids moléculaire inférieur à celle des albumines normales.

La quantité éliminée au cours des myélomes est plus ou moins importante, allant de traces à 70 gr. par 24 heures. Cette élimination est variable, subissant l'influence de l'alimentation; trois malades (cités par des auteurs anglais), gros mangeurs de viande, avaient une forte protéinurie.

Il semble bien que la quantité d'albumine ingérée influe sur celle éliminée; mais cette relation n'est pas aussi étroite qu'entre glycosurie et alimentation au cours du diabète et le jeûne ne fait pas disparaître totalement le corps de BENCE-JONES.

De plus, au début de la maladie, elle est peu importante et intermittente. Elle passe par un maximum pour diminuer de nouveau aux périodes terminales. Il semble, selon MAGNUS-LEVY, que « la diminution de capacité de synthèse de l'organisme entraîne une diminution de l'élimination de protéine de BENCE-JONES ». Cependant, même à cette période, elle ne disparaît jamais totalement.

Durant la période l'état, elle tend à augmenter au

cours des poussées fébriles, mais n'est pas modifiée par la radiothérapie.

L'origine de la protéine de BENCE-JONES a été définie par MAGNUS-LEVY : si en effet l'alimentation joue un rôle, il est assez réduit et sa formation est surtout endogène.

C'est dans la moelle osseuse qu'est le siège essentiel et même unique de ce corps. En ce point, se formerait d'ailleurs, selon cet auteur, non seulement les protéines étrangères, telles protéines de BENCE-JONES et substance amyloïde, mais aussi les protéines normales.

La moelle osseuse (sans exclure cependant de façon trop systématique les autres organes tels foie, rate, ganglions) formerait donc « non seulement les cellules sanguines, mais aussi le liquide dans lequel elles nagent ».

Le rapport entre protéine de BENCE-JONES et protéines normales est encore marqué par le fait suivant : une forte protéinurie va de pair avec une petite hyperprotéïnémie et vice-versa; ce qui a fait décrire deux formes cliniques à la maladie de KAHLER : forme hyperprotéïnémique, forme protéinurique.

La fréquence du corps de BENCE-JONES est diversement interprétée selon les auteurs :

— selon GESCHICKTER et COPELAND, on la trouve dans 65 % des cas;

— selon MAGNUS-LEVY, dans 80 % des cas et plus. Il estime, en effet, d'une part « que les cas exceptionnels sans protéinurie sont ceux où l'exitus a été précoce; si l'évolution s'était prolongée, la protéinurie serait apparue », d'autre part que « les fortes albuminuries sont sans doute des protéinuries ».

Actuellement, on tend à considérer cette fréquence comme beaucoup plus faible. Le corps de BENCE-JONES est rarement retrouvé dans les observations modernes :

1 fois sur 4 pour MILLS et PRITCHARD,

1 fois sur 3 pour SNAPPER,

1 fois sur 7 dans nos observations.

Il n'existe pas dans les observations de SCHMIDTMANN, MACH, LEMAIRE et MALLARMÉ, VARADI, CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, WEISSENBACH et LIEVRE, DAMADE et LÉGER, GROS...

La valeur diagnostique de ce test fut d'abord très grande et il fut considéré comme un signe pathognomonique de la maladie de KAHLER.

Mais plus tard, on le retrouva dans d'autres affections : leucémies lymphoïdes (11 cas de MAGNUS-LEVY), myéloïdes (5 cas de MANUS-LEVY), aleucémiques et monocyttaire chronique (1 cas de G. MARCHAL et BARGETON), tumeurs viscérales avec ou sans métastases, ostéomalacie, syphilis, abcès costal, hypertension artérielle, néphrites et même chez des sujets sains.

De ces considérations, nous tirons la conclusion que la protéinurie de BENICE-JONES n'a qu'une importance contingente.

Sa rareté, sa présence dans de nombreuses autres maladies en font un test de moindre valeur rendu encore moins important par les découvertes modernes.

c) *L'hyperprotidémie :*

Dès 1928, PERLZWEIG, DELERUE et GESCHIKTER décrivent dans le myélome multiple un trouble biochimique jusque là méconnu : l'hyperprotidémie à laquelle MAGNUS-LEVY consacre des études documentées.

Par contre, il faut attendre les travaux de CARNOT, CAROLI, H. BÉNARD et KAYSER pour que cette particularité soit connue en France.

Ce symptôme qui apparaît en certains cas assez tardivement n'est pas d'une constance absolue : sur 86 ma-

lades, MAGNUS-LEVY ne le trouve que 59 fois, soit dans 69 % des cas.

MAGNUS-LEVY fait remarquer, et CARNOT, CAROLI, H. BÉNARD et KAYSER après lui, qu'une forte hyperprotidémie va de pair avec une faible protéinurie et inversement.

L'hyperprotidémie atteint des taux variables : parmi les chiffres les plus élevés, citons ceux de VIGNATI, 167 gr. 0/00, MEDES, 160 gr. 0/00, BENNHOLD, 150 0/00, PERLSWEIG, 131,5 0/00, BONNIGER, 130 0/00... D'autres observations ont des taux beaucoup plus moyens et même certaines une protéinémie normale. C'est alors qu'est intéressante l'étude qualitative des protides sériques.

Nous verrons ultérieurement l'importance actuelle de la globulinémie totale dont le chiffre est très fréquemment augmenté au cours des myélomes.

d) *L'amyloïdose :*

A été rattachée par MAGNUS-LEVY aux désordres plasmatiques.

Elle atteint rarement les viscères qui, dans ces cas, ne sont jamais envahis en totalité. Les organes sont seulement le siège de dépôts plus ou moins volumineux.

C'est sa localisation qui distingue l'amyloïdose du myélome des autres. Elle s'accumule en effet dans le muscle et les articulations, « accumulation colossale » aux dires de MAGNUS-LEVY, et y forme des tumeurs assez étendues parfois, responsables des douleurs et des limitations de motilité accusées par les malades.

Parfois, l'amylose se décèle aussi dans la moelle osseuse, dans le myélome même.

Il existe de nombreuses observations d'amylose au cours du myélome : ROSENBLATT, localisation dans le myélome, CHESTER dans le myélome et les poumons, RO-

SENHEIM-WRIGHT constatent un envahissement hépatique et splénique sans atteinte rénale, HABITZ trouve des dépôts articulaires.

Dans les observations modernes, on la retrouve plus rarement. Nous ne l'avons constatée que dans le cas numéro III. Elle ne présentait d'ailleurs pas ses localisations habituelles; seule, la rate était atteinte (foyers parcellaires).

Il existe ainsi un triple trouble biochimique, la protéinurie de BENCE-JONES dont nous avons vu l'effacement relatif actuel, l'hyperprotidémie dont l'importance est dépassée par le taux des globulines, et l'amyloïdose.

Cette triade est celle décrite par MAGNUS-LEVY qui émet à son sujet l'hypothèse suivante admise par les modernes : la cellule néoplasique fabrique isolément ou simultanément la protéine de BENCE-JONES, la substance amyloïde, protéines étrangères d'une part, les protéines normales en quantité exagérée d'autre part. Mais ces trois substances sont nettement différentes les unes des autres.

A l'opposé, la théorie uniciste admet que la protéine de BENCE-JONES est lancée dans la circulation par la moelle osseuse qui, dans le myélome, la fabrique en trop grande quantité. Elle peut être retenue dans le sang, créant ainsi un état d'hyperprotéïnémie. Cette théorie expliquerait le balancement entre protéinurie de BENCE-JONES et hyperprotidémie.

Mais on objecte à cette hypothèse l'impossibilité de reconnaître aux albumines sériques les caractères de la protéine de BENCE-JONES.

e) *Les autres troubles sanguins :*

Outre les troubles biochimiques, on a décrit dans le sang myélomateux des modifications du calcium, du phosphore et des phosphatases.

La calcémie est plus ou moins augmentée et s'accompagne de calciurie. La maladie de KÄHLER se rapproche de ce fait de la maladie de RECKLINGHAUSEN, avec laquelle elle a pu être confondue. La décalcification intense entraîne rarement des métastases calcaires sur les viscères (reins, poumons, estomac).

On peut se demander quel est le rôle des parathyroïdes dans ce trouble et l'on avait pensé à une hyperparathyroïdie accentuant encore la ressemblance entre les deux affections. Cette idée a été contredite par la découverte de parathyroïdes normales au cours de myélome avec forte hypercalcémie.

Le phosphore est en général normal ou très peu augmenté, de même que les phosphatases. Les chiffres les plus élevés sont bien inférieurs à ceux des maladies de RECKLINGHAUSEN ou de PAGET.

Classiquement, l'évolution des myélomes multiples passe par trois stades :

Le début est insidieux, souvent trompeur; les symptômes banaux n'orientent pas le diagnostic qui reste hésitant. C'est la période où le malade est traité pour des algies, des rhumatismes, une sciatique...

Puis, les symptômes se précisent et, pensant à la maladie de KÄHLER, des examens radiologiques et paracliniques sont pratiqués.

Enfin la cachexie augmente de plus en plus et le malade meurt en général d'une affection intercurrente, broncho-pneumonie, pneumonie, après des périodes de rémission et d'aggravation successives.

La durée de l'affection est environ de deux ans à partir du moment où le diagnostic est fait.

De cet exposé, nous concluons qu'aucun des symptômes cliniques ne permet à lui seul de poser le diagnos-

tic de myélome multiple. Mais leur groupement, leurs particularités orientent la pensée et entraînent la mise en jeu des examens spéciaux qui, seuls, affirmeront le diagnostic.

OBSERVATIONS

Ces 7 observations nous ont été transmises par le Professeur agrégé G. MARCHAL, qui les a publiées avec L. MALLET, à la Société Française d'Hématologie et dans le n° 14 du *Bulletin Médical* (15 juillet 1944).

OBSERVATION N° 1

Mme Roy..., âgée de 55 ans. *Forme typique de maladie de KAHLER. Evolution d'un an écourtée par une pneumonie.*

Début apparent en novembre 1942 : douleurs violentes au niveau de la colonne dorso-lombaire avec irradiations diffuses dans les membres inférieurs rendant bientôt la marche impossible. Réflexes normaux. Pas de signes pyramidaux.

Radiographies (15 décembre) : affaissement de la X^e et XII^e vertèbre dorsale ainsi que de la II^e lombaire. Ménisques indemnes. Aucune lésion sur le bassin ni aux extrémités inférieures des fémurs. Application d'une gouttière plâtrée; aucune amélioration.

Premier examen pratiqué par le Professeur MARCHAL : 17 décembre, puis application d'une gouttière porte-radium, entre D5 et L5, 16 jours consécutifs en mai. Dès le dixième jour, amélioration fonctionnelle : forte atténuation des douleurs, possibilité de s'asseoir sur le lit et rééducation lente de la marche.

Hémogramme (24 mai) anémie : G.R. : 2.600.000; V.G. 1,25, anisocytose. Leucopénie : G.B. : 2.400 avec Poly neutro 48, éosino 0,6, lymphocytes 36, monocytes 15,4 %.

Chute le 18 juin : fractures douloureuses de l'extrémité inférieure de l'humérus droit et de l'ischion droit.

Radiographies du squelette (18-21 juin).

Humérus droit : fracture du col chirurgical avec pénétration de la tête et éclatement partiel de la grosse tubérosité. Le segment diaphysaire sous-jacent est parsemé de petites lacunes à l'emporte-pièce entamant la corticale et très caractéristiques.

Bassin : fracture de l'ischion droit environnée de raréfaction de type ostéomalacique. Fémurs indemnes.

Col. dorso-lombaire : la plupart des corps vertébraux sont tassés ou effondrés, à des degrés divers (depuis l'effondrement parallèle aux faces, jusqu'aux aspects cunéiformes et en diabolo). Aspect ostéomalacique sans ostéoporose véritable.

Sternum : incurvé en arrière par ostéomalacie.

Crâne : aucune lésion apparente.

Tibias et péronés : indemnes.

Humérus gauche : (examen ultérieur le 21 juillet). Séries d'érosions de la corticale dues à des lacunes taillées à l'emporte-pièce dans l'épiphyse supérieure et presque toute la hauteur de la diaphyse.

Ainsi, l'exploration radiographique met en évidence des lésions myélomateuses dans la colonne dorso-lombaire, le sternum, l'humérus de chaque côté et l'ischion droit. La fragilité osseuse a facilité les deux fractures traumatiques.

Second hémogramme (22 juillet) : G.R. 2.500.000 ; V.G. : 0,90 ; G.B. : 7.000 ; Poly neutro : 42, éosino : 1, baso : 1, lymphocytes : 45 ; monocytes 11.

Examens biochimiques (22 juillet) : total des protides sanguins 95 gr. 50.

Sérine : 49 gr. 60 ; hyperglobulinémie : 45 gr. 90.

Pression osmotique des protides (méthode de GOVAERTS) augmentée : 46,3.

Phosphore inorganique du sang : normal : 0 gr. 040.

Calcémie normale : 0 gr. 105.

Phosphatase normale : 3 unités Bodansky.

Dans les urines, réaction de Bence-Jones positive (5 gr. 50).
Pas d'albumine. Pas de corpuscules biréfringents.

Myélogramme (par ponction sternale, 5 août) : Poly-neutro : 42, éosino : 1, métamyélo : 5 ; myélocytes neutro : 1, lymphocytes : 8, monocytes : 7, plasmocytes : 23 ; plaques réticulées : 3, leucoblastes : 1, normoblastes 9 %.

Les plasmocytes sont significatifs par leur taux et leur aspect ; un certain nombre offre l'aspect binucléé (3 sur 23).

En août et en septembre, rapides progrès de la cachexie. Anémie combattue par deux transfusions sanguines. Disparition des douleurs dorso-lombaires. Pneumonie et mort au début d'octobre 1943.

OBSERVATION N° II

Mme Lac..., 59 ans. *Forme de myélome en nappes* (publiée à la Société d'Hématologie, le 20 mai 1943, *Le Sang*, XVI, n° 1, 1944, p. 1-9).

Début apparent en janvier 1940 par des douleurs osseuses vives et persistantes. Anémie à 2.300.000. Leucopénie à 2.800 avec pourcentage sensiblement normal.

Myélogrammes en série : abondance variable de plasmocytes caractéristiques du myélome. Ponction sternale (30 mai 1940) : plasmocytes 54 %.

Ponction du pariétal (1^{er} juillet 1940) : 52 %.

Ponction sternale (22 novembre 1940) : 37 %.

Ponction sternale (19 décembre 1940) : 16,5 %.

Ponction sternale (3 mai 1943) : pullulation de plasmocytes : 86 %.

Protides sanguins : hyperglobulinémie variable : le 30 mai 1940 : 49 gr. 70 pour un total de protides de 88 gr. 0/00, le 20 novembre 1940 : 45 gr. 53 pour un total de protides de 88 gr. 85 0/00 ; le

3 mai 1943 : 104 gr. 90 pour un total de protides de 125 gr. 50 0/00.
Fibrine normale : 2 gr. 43 0/00.

Nous avons trouvé un parallèle évolutif entre les variations du taux plasmocytaire dans le myélogramme et celles de l'hyperglobulinémie.

Calcémie sensiblement normale : 0 gr. 107.

Réactions de Bence-Jones : négative.

Radiographies en série : lésions très particulières au niveau du crâne, des vertèbres, du bassin. On ne retrouve ni géodes, ni lésions à l'emporte-pièce, ni érosions de la corticale, ni formations pseudokystiques, lésions habituelles du myélome multiple; mais la transparence est remarquable. Les parois craniennes semblent vidées de leur substance médullaire avec intégrité parfaite des tables externes et internes formant double contour et donnant l'impression d'une plaque de verre observée par la tranche. Nous avons individualisé cette nouvelle forme sous le nom de « Myélome en nappes »; il ne s'agit pas d'une décalcification globale, mais d'une progression des plasmocytes en vastes coulées le long des espaces médullaires.

Evolution de longue durée. Plus de 3 ans et demi lors de la publication. Mort le 29 août 1943.

OBSERVATION N° III

M. Gau..., âgé de 39 ans. *Forme avec altérations radiologiques très limitées et avec participation splénique* (publiée à la Société d'Hématologie, le 4 mai 1944).

Début apparent en août 1940 par des douleurs permanentes localisées au niveau des deux dernières côtes gauches.

Anémie : G. R. : 3.580.000, H. B. : 70 %, leucocytes : 11.200; poly neutro : 66, éosino : 2, baso : 1, monocytes : 14, lymphocytes : 6; métamyélo : 1; myélocytes neutro : 9; plasmocytes : 1 %. Forte poussée érythroblastique transitoire : normoblastes : 28 %, leucocytes.

Myélogrammes (par P.S.) :

Le 10 février 1941 : plasmocytes 15 %.

Le 20 juin 1941 : plasmocytes 4 %.

Examens biochimiques :

Le 13 février 1940 :

Protides sanguins : 90 gr. 90.

Hypersérinémie : 74 gr. 28.

Hyperfibrinémie : 11 gr. 45.

Forte diminution des globulines : 5 gr. 17.

Calcémie et phosphorémie : normales.

Légère augmentation des phosphatases : 34 unités Cayla.

Réaction de Bence-Jones : négative.

Radiographie du squelette : toutes négatives, sauf les extrémités internes des XI^e et XII^e côtes gauches creusées de géodes, et le segment contigu de la XII^e vertèbre dorsale érodée.

Mort du fait d'une tuberculose pulmonaire à marche rapide avec cirrhose graisseuse du foie le 27 septembre 1941. Donc évolution écourtée.

Autopsie : cirrhose hypertrophique avec lésions histologiques de tuberculose dans les espaces porto-biliaires; tuberculose fibro-caséuse des deux poulmons avec énormes cavernes. Prélèvement de l'extrémité lésée de la XII^e côte gauche et de segments osseux intacts en apparence (VIII^e côte, VIII^e vertèbre dorsale, sternum, crâne), tous les fragments osseux examinés sont bourrés de plasmocytes. Rate : d'apparence sensiblement normale, pourtant envahie par des follicules tuberculeux, parsemée de dégénérescence amyloïde parcellaire et siège d'une prolifération de plasmocytes.

OBSERVATION N° IV

Mme Rev..., âgée de 61 ans. *Myélome multiple des os terminé par une leucémie à plasmocytes.* (Présentée à la Société d'Hématologie, le 15 juin 1944.)

Dans les antécédents, un traumatisme du crâne sans fracture en 1933.

Début apparent en janvier 1944. Hémiatrophie linguale gauche, violentes douleurs osseuses : céphalées diffuses et persistantes. Douleurs de la cuisse gauche et du bras droit. Cachexie rapide. Le 14 avril 1944, évolution très avancée avec anémie intense.

Radiographies du squelette : crâne criblé de géodes à l'emporte-pièce. Les V^e, VII^e, VIII^e, XI^e, XII^e côtes droites sont parsemées de géodes au niveau de leur arc postérieur; la VII^e surtout semble déformée par de grosses géodes (aspect moniliforme et pseudokystique). Fines pertes de substance sur la IX^e côte gauche, larges zones de décalcification sur les deux ailes iliaques. Ostéoporose fémorale surtout nette à gauche : grosses géodes de l'humérus droit.

Myélogramme : « culture presque pure » de plasmocytes 80 %. Parmi ceux-ci un en caryokinèse et 3 binucléés.

Réaction de Bence-Jones négative; albuminurie.

Urée sanguine : 0 gr. 70.

Protidémie augmentée 115 gr. avec hyperglobulinémie à 82 gr. Fibrine normale 2 gr. 52 0/00.

Evolution suraiguë de la leucémie à plasmocytes; trois hémogrammes du 24 avril ou 2 mai 1944. Forte anémie (G.R. entre 1.560.000 et 2.380.000).

La leucocytose s'élève de 6.400 à 24.000 Le taux des plasmocytes traduit une véritable irruption dans le sang : de 4, il passe à 13 puis à 42 % (parmi ceux-ci 3 en division amitotiques et 2 binucléés). Les leucoblastes au taux de 3 % témoignent d'une forme aiguë. Enfin, le panachage des hémogrammes par les myélocytes et les normoblastes traduit une réaction associée d'irritation myéloïde (myélocytes : 4 à 6 %; les normoblastes s'élèvent de 385 à 2.650 par mm³).

L'évolution mortelle est hâtée par cette leucémie aiguë à plasmocytes et par une broncho-pneumonie (décès le 2 mai 1944).

L'autopsie confirme les lésions osseuses décelées par les radiographies et montre une rate un peu hypertrophiée ainsi qu'une chaîne de petits ganglions latéro-aortiques. Au microscope : tous

les fragments osseux prélevés aussi bien au niveau des lésions évidentes qu'au niveau des os intacts en apparence se montrent bourrés de plasmocytes (en nappes plus denses dans la moelle et les os altérés). Dans la rate : lésions mixtes : amas plasmocytaires disséminés dans les cordons de Billoth, assez nombreux myélocytes et polynucléaires, assez nombreux leucoblastes. Dans le foie : infiltration identique, mais plus discrète par les plasmocytes leucoblastes et les myélocytes. Ganglion latéro-aortique : structure complètement remaniée par les mêmes altérations panachées. Assez nombreux plasmocytes disséminés. Nombreux leucoblastes. Métaplasie myéloïde avec nombreux myélocytes poly-neutro et quelques éosinophiles. Ganglion trachéo-bronchique : mêmes aspects mixtes. Macrophages nombreux.

OBSERVATION N° V

Mlle Bre..., âgée de 16 ans. *Myélome multiple à hémohistioblastes* (présentée à la Société d'Hématologie, le 16 mai 1944).

Traumatisme de l'humérus droit en juillet 1942. Lésions initiales deux mois plus tard.

Radiographies : fracture de l'humérus droit avec rupture de la corticale sans déplacement. Ostéoporose étendue.

Radiographies ultérieures : hypertrophie de la diaphyse humérale avec aspect vermoulu.

Deux mois plus tard, aucune lésion apparente des autres os sur les radios du squelette, mais nous portons le diagnostic de maladie de Kahler en nous basant sur les résultats assez évocateurs de notre P. S. (21 hémohistioblastes ; 5,5 leucoblastes ; 8 plasmocytes %) et principalement sur l'hyperglobulinémie caractéristique : 70 gr. avec une hyperprotidémie (109 0/00).

Au bout de deux mois, l'apparition brusque de lésions osseuses multiples et douloureuses confirme notre diagnostic : tumeur sternale, tuméfaction de la fosse temporale et de la région sous-orbitaire gauches, déformation de la tête du péroné droit (soufflée à

la radio), fines géodes au niveau de l'articulation sacro-iliaque gauche.

Une nouvelle P.S. en pleine tumeur décèle une nappe presque homogène d'hémohistioblastes (77,5 %) avec quelques leucoblastes et quelques plasmocytes.

Anémie : 2.700.000.

Puis l'état général s'est rapidement aggravé.

Notre cas est le premier des myélomes multiples où a été saisie sur le vif la prédominance des hémohistioblastes, éléments primordiaux dont dérivent les plasmocytes myélomateux. Nous avons établi une corrélation entre le jeune âge de la malade, la rapidité insolite de l'évolution et cette forme à cellules primordiales hémohistioblastiques.

OBSERVATION N° VI

Mme Ben..., âgée de 35 ans. *Forme de plasmocytome disséminé dans le squelette par étapes éloignées* (présentée à la Société d'Hématologie, le 17 février 1944).

En janvier 1939, tumeur du maxillaire supérieur gauche et de l'ethmoïde.

Radiographies : érosion suspecte de la paroi interne du maxillaire supérieur gauche.

Première biopsie de la tumeur ethmoïdale : plasmocytome typique.

Deuxième biopsie (17 janvier 1941) : plasmocytome remanié par de larges zones nécrotiques. Celles-ci sont dues à une radiothérapie intense. A ce stade initial, le plasmocytome a été très radiosensible.

Deux P.S. (20 juin 1940 et 15 mai 1941) ont donné un myélogramme normal sans plasmocytes.

Examens biochimiques (avril 1941) : légère hyperprotidémie : 96 gr. 40 avec hypersérinémie : 64 gr. 16; globuline : 32 gr. 24; réaction de Bence-Jones négative.

Quatre ans après le début (mai 1943) : cicatrisation à peu près

complète du plasmocytome initial sous les effets de la radiothérapie. Mais étape évolutive due à une dissémination osseuse : douleurs osseuses violentes au niveau de la sacro-iliaque gauche et tuméfaction de la clavicule gauche.

Bilan radiographique : destruction de l'extrémité interne de la clavicule gauche. Volumineuse géode dans le tiers supérieur de l'humérus gauche. Destruction partielle de l'apophyse transverse de la V^e vertèbre lombaire. Aspect fortement vacuolaire de l'aileron sacré gauche ; géode dans le tiers supérieur du fémur gauche.

A cette période, les protides sanguins sont devenus normaux et une nouvelle P.S. montre un taux assez faible de plasmocytes 4 %. Anémie (G.R. entre 2.265.000 et 3.200.000).

Après un an d'accalmie, la malade est reprise de douleurs intenses au niveau de la sacro-iliaque gauche et entre de nouveau dans notre service (mai 1944).

La radiographie montre une extension lésionnelle. Sur l'aileron sacré gauche entièrement soufflé, d'énormes géodes pseudo-kystiques.

Dans le myélogramme (par P.S.) le taux des plasmocytes a sensiblement augmenté : 7 % et, parmi ceux-ci, un plasmocyte à deux noyaux et 0,5 % en cariokynèse.

Légère hyperprotidémie (92 gr. 50) avec hyperglobulinémie (45 gr. 70). Le 6 mai hyperfibrinémie (6 gr. 50). Réaction de BENCE-JONES dans les urines négative.

Nouveau myélogramme (le 25 mai), le taux des plasmocytes s'élève à 16 %.

Mort en septembre 1944.

OBSERVATION N° VII

M. Pal..., âgé de 30 ans. *Forme de plasmocytome disséminé dans les os, par étapes éloignées* (présentée à la Société d'Hématologie, le 17 février 1944).

En janvier 1933, plasmocytome des deux amygdales et du ca-

vum, envahissant le plancher de la fosse nasale gauche. Biopsie typique, tumeur radiosensible à la curiethérapie.

Deux ans plus tard (1935), apparition de lésions osseuses localisées; fracture spontanée du plateau tibial interne gauche (géodes pseudo-kystiques sur les radios); les lésions ne sont pas radiosensibles.

Après une nouvelle accalmie de 5 ans (1940), lésions osseuses multiples. Accentuation de l'aspect kystique du plateau tibial interne gauche; ostéoporose de l'épiphyse inférieure. Fracture spontanée du péroné gauche. Ostéoporose du tiers inférieur du fémur droit.

Récidive du plasmocytome initial dans les deux fosses nasales : radiosensible.

Protidémie sensiblement normale avec équilibre normal de la sérine et de la globuline.

Trois myélogrammes (P. S.) n'ont pas décelé plus de 2 % de plasmocytes. Mais une biopsie du plateau tibial lésé (10 mai 1940) pratiquée à la faveur d'une greffe osseuse est extrêmement significative : nappe homogène de plasmocytes comparable à celle de la tumeur amygdalienne initiale.

En 1941, état général relativement satisfaisant.

ETUDE DÉTAILLÉE DE CERTAINES PARTICULARITÉS DE LA MALADIE DE KAHLER

ETIOLOGIE

En lisant la littérature concernant les myélomes multiples, on est frappé par le fait qu'il s'agit, pour presque tous les auteurs, d'une maladie de l'âge mûr.

WALLGREEN, étudiant 98 cas, note 55 % au-dessus de 45 ans, et 90 % au-dessus de 40 ans.

GESCHICKTER et COPELAND, établissant leur statistique sur 400 cas, trouvent 80 % de myélomes entre 40 et 70 ans et fixent à 55 ans la période de fréquence maxima.

Les sujets jeunes, d'après les théories classiques, ne sont donc pas atteints par la maladie et si certains cas sont malgré tout admis comme d'authentiques maladies de KAHLER, tels ceux de WILLIAMS, EVANS et GLYM (30 ans), MOORE (27 ans), HABERFLED et SORDY (22 ans), NOBECOURT (12 ans), COLEY (16 ans), la plupart des autres cas et, en particulier ceux de l'adolescent sont considérés comme des erreurs de diagnostic.

Or, les observations modernes tendent à contredire ces faits. Les cas de LEMAIRE et MALLARMÉ, MILLS et PRITCHARD concernent des adultes jeunes, 35, 37 et 26 ans. Parmi nos sept observations, 3 seulement ont trait à des sujets de plus de 40 ans (55, 59, 61 ans), une fois

nous notons 39 ans. et dans les autres cas, les âges sont de 16, 30 et 35 ans.

Il semble donc que le myélome frappe l'organisme à tous les âges depuis l'adolescence.

Le sexe a peu d'intérêt. L'homme semble atteint plus souvent que la femme (68 % pour WALLGREEN, 80 % pour ANDERS et BOSTON).

Beaucoup plus intéressante est la recherche des causes prédisposantes.

L'état social, la race, le climat n'ont certainement aucune importance. La maladie a en effet été décrite dans tous les pays, MAC CALLUM et HAMBURGER la citent chez les nègres, JACOBSON chez un Chinois.

Les maladies infectieuses ont été accusées d'être l'agent causal et l'on a discuté longuement le rôle de l'influenza, de la typhoïde, de la syphilis, des arthrites infectieuses, de l'ostéomyélite. Elles peuvent effectivement toutes coexister plus ou moins avec le myélome, mais la relation de cause à effet n'est pas établie. On a voulu encore incriminer l'anémie pernicieuse (KALISCHER et HOFFMANN : anémie pernicieuse retrouvée dans l'histoire familiale); son rôle n'est pas non plus très défini.

Le traumatisme fait l'objet aussi de nombreuses discussions. On le retrouve dans les antécédents dans 20 % des cas selon GESCHICKTER et COPELAND. Mais, d'après ces auteurs, il précède l'affection d'un temps, suffisamment long pour qu'on puisse lui dénier toute influence.

MAGNUS-LEVY nie également son rôle. Selon cet auteur, il est incriminé fréquemment tant par le malade que par le médecin; il est certain qu'il peut, s'il est important, aggraver la maladie déjà existante, mais, en aucun cas, il n'est en cause. A l'appui de sa thèse, il cite le cas de HELDT (mort par cachexie rapidement évolutive trois mois après un traumatisme thoracique) et celui de

VERSES (cachexie aboutissant à l'exitus six mois après un traumatisme du coude). Il estime que de tels cas sont invraisemblables et oppose le myélome multiple dont l'origine traumatique est nulle à l'endothéliome.

Or, il est frappant de constater que le traumatisme se rencontre très fréquemment dans les antécédents des malades atteints de myélome et il apparaît bien difficile, dans ces conditions, de lui dénier toute influence.

Le peu de temps écoulé entre le traumatisme et l'apparition des premiers symptômes de la maladie de KAH-LER, d'une part; le fait d'autre part que les lésions myélomateuses initiales se localisent très souvent au lieu même de l'ancien traumatisme renforcent encore l'opinion de G. MARCHAL et L. MALLET qui lui attribuent un rôle certain.

Deux de nos observations illustrent ces faits : chez la malade n° IV, un traumatisme cranien a précédé de 10 ans le début apparent du myélome multiple. Cette longue latence rend son rôle discutable mais ne permet pas de l'éliminer, car les lésions myélomateuses prédominaient au crâne avec atteinte de l'hypoglosse.

Plus impressionnant est le cas n° V; chez cette jeune fille de 16 ans, une fracture de l'humérus a précédé de deux mois les lésions osseuses localisées à cet os à partir duquel elles diffusèrent à tout le squelette en 10 mois.

Ainsi, le myélome multiple atteint l'organisme à tous les âges de la vie, même pendant l'adolescence. Les causes sont dans l'ensemble mal connues.

Seul, le traumatisme nous paraît jouer un rôle certain, sa valeur étant d'autant plus grande qu'il précède la maladie d'un temps plus court.

EVOLUTION

Nous avons vu précédemment l'évolution classique des myélomes multiples : elle est d'environ deux ans, terminée le plus souvent par une infection intercurrente en général pulmonaire.

Or, nos observations ne répondent pas toutes à ce schéma classique : elles peuvent en effet être divisées en deux groupes :

a) Des cas d'évolution prolongée. La malade n° VI dont le plasmocytome initial s'est cantonné au maxillaire supérieur et à l'ethmoïde durant 4 ans, vient de mourir : 5 ans 1/2 depuis le début.

Dans le cas n° VII où le plasmocytome amygdalien ne s'est disséminé à tout le squelette que par bonds successifs au bout de deux ans et de sept ans, l'évolution a largement dépassé huit ans.

Ces observations peuvent être individualisées avec G. MARCHAL et L. MALLET sous le nom de « diffusion par étapes successives et éloignées des myélomes localisés ».

De ces cas, il faut rapprocher ceux de DAMADE et LÉGER (3 ans), de WALLGREEN (5 ans 1/2), de GESCHICKTER et COPELAND, et surtout celui de DE GENNES : le myélome n'entraîna la mort qu'au bout de 12 ans.

b) A l'opposé, d'autres cas évoluent plus rapidement : une quinzaine de mois pour le myélome à hémohistioblastes (n° V), 13 mois pour le n° III terminé par une phtisie galopante, 11 mois chez la malade n° I, 4 mois pour la malade n° IV, qui vit son myélome transformé en une leucémie à plasmocytes.

D'autres observations étrangères et françaises rapportent aussi des cas d'évolution écourtée : MULLER et MAC NAUGHTON : 8 mois; ELLERMANN : 4 mois; SNAPPER : 8 mois; VARADI : 5 mois...

Ainsi, la tendance à l'évolution lente est bien souvent compromise et ces cas à évolution rapide méritent le nom de « formes écourtées » (G. MARCHAL).

LA RADIOGRAPHIE

Nous avons retrouvé dans nos observations toute la gamme des altérations classiques avec leurs sièges essentiels, les images claires « taillées à l'emporte-pièce », les plages d'ostéoporose, les aspects d'ostéomalacie, les fractures, les géodes pseudo-kystiques; il nous faut maintenant attirer l'attention sur un aspect plus particulier que nous allons étudier : c'est le myélome en nappes de l'observation n° II.

Il est caractérisé par la transparence anormale des os du bassin et des vertèbres sans géode ni érosion ni formation pseudo-kystique. La corticale n'est en aucune façon modifiée.

Au niveau du crâne, les parois apparaissent vidées de leur substance; les tables externe et interne sont indemnes, donnant l'impression d'une « plaque de verre observée par la tranche ».

Dans la littérature des cas plus ou moins identiques, ont été publiés : celui de Martha SCHMIDTMANN en 1921, se résume en un compte rendu autopsique. Les corticales sont très amincies « en feuille de papier », mais il existe cependant quelques masses tumorales. Il semble bien qu'il s'agisse d'une infiltration diffuse terminale par fusion des noyaux myélomateux.

KLEMPERER et JACKSON citent aussi une observation de myélome typique avec prolifération mi-partie tumorale, mi-partie diffuse. Elle paraît de même origine que dans le cas précédent.

JOCHMANN et SCHUNN, SCHMIDT, MAGNUS-LEVY, ENNEKING citent des cas analogues.

Devant ces faits, LUBARSCH émet l'opinion que les myélomes peuvent se présenter tantôt en nodules circonscrits, tantôt en nappes diffuses et estime que cette infiltration de type leucémique ne plaide pas contre le diagnostic de myélome.

Enfin, en 1938 et 1941, deux autres cas ont été publiés, l'un par WEISSENBACH et LIEVRE (myéломatose décalcifiante diffuse), l'autre par DAMADE et LÉGER (des myélomes décalcifiants diffus).

WEISSENBACH et LIEVRE attirent l'attention sur l'absence de foyers lacunaires radiologiquement discernables et l'existence d'une décalcification diffuse.

Les radiographies de DAMADE et LÉGER montrent le même aspect clair au niveau des vertèbres, réduites à leurs contours, des côtes, clavicules, os du bassin, crâne. Là encore, il n'existe aucune image lacunaire.

Ces deux observations se ressemblent d'ailleurs non seulement par la radiologie, mais aussi par la clinique : mêmes douleurs osseuses avec rémissions, même tassement vertébral, albuminurie légère dans les deux cas.

Mais si, radiologiquement, les images ont un air de parenté, le processus en cause est totalement différent. En effet, les premiers cas sont dus à une juxtaposition des nodules myéломateux, les derniers à une ostéoporose importante par fusion de fins foyers lacunaires à point de départ haversien; dans notre observation, aucun de ces mécanismes n'est en cause : il s'agit d'une action particulière des plasmocytes qui, au lieu de s'attaquer à la corticale dont les deux tables restent normalement parallèles, tendent à envahir les espaces médullaires.

Ces faits évoquent la leucémie dont nous verrons ultérieurement qu'elle peut coexister avec le myélome.

Nous devons signaler maintenant deux autres particularités radiographiques.

a) Dans notre observation n° III, toutes les radiographies du squelette se sont révélées négatives, sauf celles des XI^e et XII^e côtes gauches. Les extrémités internes de ces deux os étaient creusées de géodes atteignant la partie contiguë de la XII^e vertèbre dorsale.

Contrastant avec ces lésions extrêmement limitées, les prélèvements osseux faits à l'autopsie nous ont montré une infiltration de tous les os, même de ceux qui semblaient indemnes radiologiquement. Tous ces fragments apparaissent bourrés de plasmocytes. G. MARCHAL et L. MALLET insistent sur l'intérêt de ces formes à lésions osseuses très limitées.

Nous sommes donc amenés à penser que, si la radio est indispensable et nous donne des renseignements d'une utilité incontestable, cependant elle ne rend pas entièrement compte des lésions osseuses; celles-ci peuvent être beaucoup plus étendues que la radiographie ne le laisserait supposer.

b) Nous avons décrits dans un paragraphe précédent les aspects radiologiques typiques des myélomes multiples. Dans la majorité des cas, ils sont évocateurs; mais parfois prêtent à discussion. Certaines affections peuvent être confondues avec la maladie de KAHLER :

— l'ostéomalacie : donne des images de décalcification accompagnée de lacunes assez étendues creusant la diaphyse des os longs;

— l'hyperparathyroïdisme (HUNTER) : les radiographies montrent une raréfaction osseuse avec résorption osseuse localisée aboutissant à des aspects lacunaires. Mais, dans ce cas, la résorption prédomine et s'accompagne constamment d'une application de couches osseuses nouvelles;

— la maladie de SCHULLER-CHRISTIAN, syndrome hypophysaire, est décrit chez l'enfant et l'adulte. L'ostéoporose peut entraîner des perforations d'os réalisant à la radiographie des images festonnées en carte de géographie, localisées essentiellement au crâne, mais pouvant atteindre aussi le bassin, les fémurs, les humérus.

Le diagnostic est fait assez facilement cependant sur les signes d'accompagnement : diabète insipide, exophtalmie, hypercholestérolémie avec précipitation lipoprotéique, au niveau des os et accessoirement de la peau;

— les leucémies à déterminations osseuses. Ce sont des faits rares.

FLASHMANN et LÉOPOLD en ont cité quelques cas au cours de leucémies lymphoïdes. Sur 107 cas, ils ont trouvé 5 lésions osseuses seulement.

Récemment, G. MARCHAL, L. MALLET et DEPREZ ont publié une observation de leucémie monocyttaire chronique avec altérations radiographiques identiques à celles du myélome au niveau du crâne, du bassin, des fémurs, des tibias.

— Enfin, de toutes les affections, les métastases cancéreuses sont celles qui simulent le mieux la maladie de KAHLER. Deux observations illustrent ce fait :

— Celle de G. MARCHAL, L. MALLET; P. SOULIÉ et G. ALBOT : une femme de 39 ans présentait une petite tumeur du sein droit étiquetée d'abord lymphadénome, puis cancer levant l'extension des lésions. Diagnostic vérifié à l'examen histologique.

Or, les radios montraient dès le début des lésions étendues, maxima au niveau du crâne et des crêtes iliaques. La voûte crânienne était envahie par des zones de condensations alternant avec des zones claires, arrondies, donnant l'impression de « pertes de substance à l'emporte-pièce ». Les os iliaques et les ailerons sacrés ont un aspect aréolaires.

A l'opposé, René MACH et Mme MACH citent le cas d'une femme de 49 ans, chez laquelle les examens cliniques et radiologiques font poser le diagnostic de métastases cancéreuses du squelette. L'autopsie seule redressa le diagnostic, démontrant l'existence d'un myélome multiple.

Ainsi ces deux affections sont d'un diagnostic particulièrement délicat dans certains cas et il faut rechercher alors avec le maximum de précision les caractères différentiels.

C'est ainsi que le myélome multiple se localise au moins au début au sternum, côtes, vertèbres et crâne, tandis que les métastases cancéreuses sont beaucoup plus systématisées.

Le myélome multiple donne des pertes de substance plus petites, à contours réguliers, taillées « à l'emporte-pièce » et des géodes pseudo-kystiques. A l'opposé, les lacunes cancéreuses sont de contours plus estompés.

Heureusement, dans les cas difficiles, le diagnostic peut être confirmé par les autres particularités cliniques et chimiques et par l'épreuve thérapeutique.

Cet exposé met en relief les limites et les causes d'erreurs de la radiographie. Il ne doit pas faire oublier cependant qu'il s'agit d'un examen extrêmement précieux, contribuant avec ceux que nous verrons ultérieurement à étayer le diagnostic.

LES TROUBLES BIOCHIMIQUES SANGUINS

La protéinurie de BENCE-JONES, autrefois considérée comme pathognomonique de la maladie de KAHLER, voit aujourd'hui son importance dépassée par celle de l'hyperprotidémie dont le taux varie des chiffres quasi normaux aux chiffres les plus élevés.

Aux dépens de quel constituant protidique se fait l'augmentation totale des albumines sériques, c'est ce qui fut étudié ensuite et ainsi fut découverte l'hyperglobulinémie.

Mais, tandis que certains auteurs admettent que l'euglobuline participe uniquement à l'élévation du chiffre total, d'autres font intervenir seulement la pseudo-globuline et vont jusqu'à diviser celle-ci en pseudo-globuline I et II.

MAGNUS-LEVY rapporte 10 cas d'hyperglobulinémie et admet que la globuline peut augmenter jusqu'à 15 % dont la majeure partie (10 à 12 %) est formée d'euglobuline; il affine dans ses conditions que l'hyperprotéinémie vient exclusivement d'une augmentation des euglobulines ».

PERLZWEIG, REIMANN, JOHANSEN, WINTROBE, SHIRER, SNAPPER, partagent cet avis. Ce dernier cite à l'appui de sa thèse 12 observations : sur ce total, 7 ont une hyperprotéinémie par hyperglobulinémie dont 3 par hypereuglobulinémie.

Pour GROS, VIGNATI et dans les observations de CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, seule la pseudoglobuline joue un rôle; chez un des malades de GROS, dont la protéinémie totale est de 114 0/00, et le taux des globulines de 80,8 0/00 à 91,4 0/00, l'accroissement porte sur la fraction pseudoglobuline.

« On est frappé, dit l'auteur, dans le cas présent, par le fait que les deux composants ne prennent pas une part égale à cette hyperglobulinémie »; en effet, à la première vérification, la pseudo-globuline II dominait; 6 mois après, le rapport était inversé, la pseudo-globuline I prenait l'avantage.

Se basant sur l'étude de 14 cas où l'examen du sang a été complet, SNAPPER établit une division des myélomes multiples en :

— myélomes avec hyperglobulinémie par euglobulinémie et avec réaction de BENCE-JONES positive;

— myélomes avec hyperglobulinémie par euglobulinémie sans réaction de BENCE-JONES;

— myélomes avec hyperglobulinémie par hyperpseudo-globulinémie;

— enfin, ceux chez lesquels les protides totaux ainsi que le rapport des différents constituants sont normaux et où existe seulement une réaction de BENCE-JONES positive.

Il semble bien que ces distinctions subtiles entre pseudo et englobulines intéressent davantage les chimistes que les médecins.

L'hyperprotéinémie des myélomes est donc une hyperglobulinémie dans la très grande majorité des cas.

Quelles sont les conséquences et la valeur diagnostique de ce trouble ?

L'augmentation des globulines entraîne des modifications des propriétés physiques du sang : parfois l'auto-agglutination des hématies, précipitation du sérum à 56°, hyperviscosité sérique, modifications du temps de sédimentation, positivité de la formogel réaction, positivité de la réaction de Takata, sur laquelle insiste GROS.

Ces différentes recherches ne sont pas toujours pratiquées systématiquement.

Quant à la valeur diagnostique de ce trouble, elle repose sur sa fréquence d'une part, sur sa présence dans d'autres maladies, d'autre part.

Bien que beaucoup plus fréquente que la réaction de BENCE-JONES, l'hyperglobulinémie se voit irrégulièrement au cours de la maladie de KAHLER. MAGNUS-LEVY la trouve inconstamment, MILLS et PRITCHARD deux fois sur quatre, par contre, sur nos sept observations, elle existe 5 fois. Dans les deux autres cas, elle est une fois normale, une autre fois fortement abaissée (5,17 0/00).

Il est possible, mais rarement, de retrouver ce trouble dans d'autres affections : MAGNUS-LEVY rapporte le cas de REICHE, ostéo-arthrite aiguë ostéoprive à 114 0/00 de protéines totales et 86 0/00 de globulines dans le sérum. On peut encore le trouver au début d'un cancer (LOEPER et TONNET), au cours des cirrhoses hépatiques, des affections rénales chroniques, des endocardites lentes, du Kala-Azar, parfois aussi dans la maladie de NICOLAS et FABRE et de BOESNIER-BOECK-SCHAUMANN.

Signalons encore que l'hyperglobulinémie est tardive et en bien des cas (comme dans notre cas n° VI) elle ne survient que lorsque les lésions s'étendent à tout le squelette.

Les critiques que nous venons de faire : inconstance, apparition tardive, présence dans d'autres affections prouvent que ce test ne peut, à lui seul, suffire à caractériser la maladie de KÄHLER. Il n'en reste pas moins un symptôme très important.

b) *La fibrinémie :*

A côté de l'hyperglobulinémie, l'augmentation de la fibrine paraît beaucoup moins importante; elle passe d'ailleurs souvent inaperçue car son dosage est rarement pratiqué.

Elle semble cependant assez souvent augmentée; nous l'avons trouvée à 11 gr. 45 dans notre cas n° III et à 6 gr. 50 dans le cas n° VI.

D'autres auteurs l'avaient rencontrée auparavant tels SNAPPER : 96 gr. 60, 55 gr. 6, 26 gr. 3, 48 gr. 8 0/00; et MILLS et PRITCHARD : 25 gr. 9, dans le cas n° II, 6 gr. 3 dans le cas n° III et 16 gr. dans le cas n° IV.

c) *La sérinémie :*

Le dernier constituant des albumines sériques et représenté par la sérine dont le taux normal oscille entre 40 et 45 gr. 0/00.

Au cours des myélomes, l'hypersérinémie n'est guère mentionnée.

Dans la littérature, certains cas ont une sérinémie normale, d'autres abaissée, tels ceux de WEISSENBACH et LIEVRE (31 gr. 95), cas I de DUVOIR, PADOVANI, LAYANI et LAUDAT (37 gr. 40), CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER (35 gr. 5 et 37 gr.), cas I, II et III de MILLS et PRITCHARD (24 gr. 5, 32 gr. 2, 35 gr. 9), enfin celui de LEMAIRE et MALLARMÉ (13 gr. 5).

Accessoirement, on retrouve une hypersérinémie dans quelques observations : 50 gr. 4 (cas n° IV de MILLS et PRITCHARD), 53 gr. 6 et 54 gr. 10 (cas n° II et III de DUVOIR, LAYANI, PADOVANI et LAUDAT) sans que cette modification ait attiré l'attention.

Deux de nos observations signalent nettement cette augmentation : 64 gr. 16 dans le cas n° VI, 74 gr. 28 dans le cas n° III.

Il semble d'ailleurs que ce trouble plasmatique soit rare, précoce et transitoire; chez notre malade n° VI il a fait place au cours de l'évolution à l'hyperglobulinémie habituelle.

Ainsi, la triade de MAGNUS-LEVY, protéinurie de BEN-CE-JONES, hyperprotéinémie, amylose, a une valeur discutable.

Beaucoup plus importante actuellement est l'hyperglobulinémie totale qui reste le trouble biochimique majeur des myélomes multiples.

Mais, à côté, deux autres modifications protéiniques prennent jour, l'augmentation de la fibrine, et surtout l'hypersérinémie survenant précocement (contrairement à l'hyperglobulinémie) mais restant, semble-t-il, un phénomène transitoire.

LES PLASMOCYTES

Actuellement, deux méthodes de choix sont à notre disposition pour étudier la morphologie cellulaire au cours des myélomes multiples :

- la ponction sternale,
- la trépano-ponction sternale.

La ponction sternale employée couramment en France à la suite de MALLARMÉ est de pratique simple. L'aiguille en croix est enfoncée après désinfection de la région dans la partie moyenne du sternum, un peu en dehors de la ligne médiane. Une seringue bien calibrée, adaptée à l'aiguille, retire un peu de suc médullaire, parfois en si petite quantité qu'il reste dans l'aiguille d'où il faut l'expulser sur la lame.

La composition médullaire est variable suivant les lames; la première est en général la plus caractéristique.

La trépano-ponction de DAMADE et LÉGER est moins employée. Il s'agit en effet d'une véritable petite intervention difficilement acceptée des malades. Il est certain par contre qu'elle donne de meilleurs résultats. Les empreintes du fragment médullaire donnent des images caractéristiques de sa topographie cellulaire.

La ponction sternale reste ainsi le procédé usuel et c'est sur elle que se base la majorité des résultats publiés.

Jusqu'à la pratique de la ponction sternale, les études n'étaient faites que sur les coupes de biopsies osseuses ou sur les prélèvements nécropsiques.

Ces examens permettaient sans doute de reconnaître les plasmocytes grâce à leur structure particulière, mais, en bien des cas, la différenciation d'autres cellules restait difficile ou impossible, d'où de nombreuses classifications proposées : myélomes à myélocytes, myéloblastes, lymphocytes et même érythroblastes.

En se basant sur les sept observations publiées précédemment et sur les confrontations entre examens histologiques et résultats de ponction sternale, nous estimons, avec G. MARCHAL et L. MALLET que, seuls, les plasmocytes signent l'existence de la maladie de KAHLER.

Grâce aux travaux de FLEISCHAKER et KLIMA, CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, VARADI, DUVOIR, POLLET, LAYANI, DECHAUME et GAULTIER, les caractéristiques des plasmocytes sont actuellement connues.

Ce sont des cellules ovalaires parfois rondes, de 10 à 30 μ . La teinte du protoplasme va du lilas ou du violet pâle au bleu d'outre-mer. Parfois, ils sont bicolores, bleu au centre, rose à la périphérie. Un halo clair entoure souvent le noyau. Enfin, les vacuoles optiquement vides parsèment le protoplasme; celui-ci est tantôt homogène, tantôt grumeleux et feuilleté.

Le noyau de 4 à 7 μ diminue de taille au fur et à mesure que grossit la cellule. Il est excentrique, contient 1 ou 2 nucléoles. Le réseau chromatinien, disposé à la périphérie, est classiquement décrit en « rayons de roue », il est aussi souvent en amas ou en mottes.

D'après les recherches de G. MARCHAL et L. MALLET, les divisions cellulaires sont fréquentes et les divisions amitotiques l'emportent sur les caryokinèses (5 fois plus souvent). Elles aboutissent à des plasmocytes bi ou trinuéclés. On trouve de 2 à 10 % de ces formes cellulaires.

Telle est la cellule plasmocytaire type. Les variations sont assez nombreuses. Elles peuvent porter sur le cytoplasme plus étendu, plus clair et plus vacuolaire; le noyau peu excentrique, peut être plus volumineux avec nucléoles de grandes dimensions.

Ces variations (hypertrophie, modifications d'affinités tinctoriales, aspect feuilleté ou grumeleux) les assimilent aux cellules cancéreuses (plasmocytes malins de G. MARCHAL et L. MALLET).

Le pourcentage des plasmocytes dans la maladie de KÄHLER varie des taux les plus bas (5 à 6 %), voisins de la normale, aux plus élevés (90 %). Comme exemples, citons ceux de WEISSENBACH et LIEVRE : 40 % de cellules myélomateuses dans son observation n° I, 28 % dans son observation n° II; ce sont des plasmocytes rappelant les uns des lymphocytes, les autres des histiocytes; dans l'observation de WEISSENBACH, RAVINA et LIEVRE, on trouve 33 % de cellules anormales de 12 à 15 μ à noyau excentrique; chez LEMAIRE et MALLARMÉ, 57 % de promyéloblastes, dont 43 plasmocytoïdes et 14 endothéliiformes.

VARADI trouve 32 %, 16 %, 35,8 % dans ses observations n°s III, IV, VII.

Nos observations enfin montrent également des chiffres importants dans certains cas : 86 % de plasmocytes dans le cas n° II en fin d'évolution.

80 % dans le cas n° IV « culture presque pure de plasmocytes ».

D'autres ont des chiffres plus bas : 7 % dans le cas n° VI, passant à 16 %; 8 % dans le cas n° V. Le cas n° VIII n'avait donné par ponction sternale que 2 % de plasmocytes, tandis qu'une ponction osseuse montra une nappe homogène de plasmocytes.

Un certain parallélisme évolutif existe entre le taux de la globulinémie et celui des plasmocytes.

Les plasmocytes peuvent se trouver en excès ailleurs que dans les myélomes, en particulier au cours des ostéoses cancéreuses métastatiques dont nous avons vu que, radiologiquement, elles peuvent simuler, à s'y méprendre, la maladie de KÄHLER. Cependant, il est rare que, dans ces cas, les chiffres dépassent 6 %. Ainsi, un taux de 9 à 10 % est nettement en faveur du myélome. Le groupement en amas, la présence de plasmocytes bi ou trinuéclés renforcent encore cette orientation.

De nombreuses controverses se sont élevées sur la genèse de ces plasmocytes et même sur leur dénomination.

P. E. WEIL refuse aux cellules, telles que nous les avons décrites, le nom de plasmocytes pour leur donner celui de myélocytes non granuleux. Cette opinion a été rejetée par presque tous les auteurs.

Beaucoup de cellules obtenues par ponction sternale diffèrent en effet de la description classique des plasmocytes, mais, c'est malgré tout à ceux-ci qu'elles ressemblent le plus. Remarquons de plus qu'il s'agit de cellules pathologiques (les caractères aberrants témoins de malignité sont augmentés avec l'évolution dans le cas n° II).

Au point de vue genèse, diverses opinions ont été émises : d'après KJURKOFF, il s'agirait d'une multiplication indéfinie de plasmocytes préexistant, ayant pris naissance dans un foyer d'ostéite ancienne. Pour d'autres, il s'agirait de transformation de « lymphocytes histioides en plasmocytes ». GESCHICKTER et COPELAND trouvent à côté des plasmocytes des cellules plus petites (de 4 à 6 μ) ressemblant aux lymphocytes et toutes les transitions entre les deux sortes de cellules existent. Les auteurs se demandent si les plasmocytes ne dérivent pas de ces petites cellules.

En réalité, ces hypothèses n'ont aucune valeur, car on trouve des plasmocytes dans la moelle osseuse saine. Il semble bien que ces cellules dérivent des histiocytes jeunes de charpente, ce qui permettrait de rapprocher myélome et leucémie (toutes deux seraient en effet des affections de système).

VARADI pense « qu'il n'est pas impossible que les cellules plasmatiques viennent soit du réticulum, soit par évolution de jeunes éléments blastiques ».

Certains plasmocytes ressemblent à des myélocytes, d'autres à des histiocytes (LEMAIRE et MALLARMÉ). Ces

cellules seraient « les aspects différents d'une même lignée cellulaire faussée par une maturation pathologique » (LEMAIRE et MALLARMÉ).

D'autre part, WEISSENBACH, LIEVRE et RAVINA décrivent des cellules myélomateuses ressemblant aux hémohistioblastes.

Dans l'observation de DAMADE et LÉGER, il existait deux sortes de cellules par ponction sternale :

65 % de cellules plasmocytiformes; d'autres rappelant les hémocytoblastes (cytoplasme bleu plus clair, noyau moins foncé et central, structure plus unie), mais en différant par l'absence de chromatine finement réticulée. Le nucléole est inconstant.

Enfin, d'autres cellules sont groupées en un pseudosyncytium et rappellent de près les hémohistioblastes.

Ces deux sortes de cellules paraissent être, ainsi le pensent DAMADE et LÉGER, à l'origine des plasmocytes. L'existence de formes de transition vues sur les coupes confirment cette opinion.

Enfin, nous insistons sur notre observation n° V; chez cette jeune fille, une première ponction sternale a donné les résultats suivants :

21 % d'hémohistioblastes et 8 % de plasmocytes.

Une nouvelle ponction en pleine tumeur décèle une nappe d'hémohistioblastes (77,5 %) avec quelques plasmocytes.

C'est un cas privilégié qui a permis à G. MARCHAL et L. MALLÉT d'individualiser une forme de myélome à hémohistioblastes, cellules primordiales des plasmocytes, et d'établir une corrélation entre le jeune âge de la malade (16 ans), la rapidité de l'évolution (quelques mois) et cette forme à prédominance de cellules jeunes.

En conclusion, nous dirons que le plasmocyte est la

seule cellule dont la présence en quantité supérieure à 6 % plaide fortement en faveur du myélome multiple.

Son origine, longtemps discutée, est maintenant établie; elle se forme aux dépens des hémohistioblastes.

PLACE NOSOGRAPHIQUE DE LA MALADIE DE KAHLER

Nous sommes en présence d'une maladie définie par ses symptômes cliniques (douleurs, tumeurs, déformations, fractures, associées aux manifestations respiratoires rénales et nerveuses), ses images radiologiques (typiquement images claires taillées à « l'emporte-pièce »), enfin par les troubles biochimiques qu'elle entraîne et dont le seul vraiment important est l'hyperprotéïnémie par hyperglobulinémie.

La signature de la maladie est donnée par la ponction sternale révélant l'existence des plasmocytes.

Mais les frontières de cette affection sont encore mal définies et il est possible de trouver des transitions entre celles-ci, les plasmocytomes et les leucémies.

1° RAPPORTS DE LA MALADIE DE KAHLER ET DES PLASMO- CYTOMES LOCALISÉS.

Dans deux de nos observations, nous retrouvons des faits frappants :

Chez le malade n° VII, âgé de 30 ans, la première atteinte myélomatuse est amygdalienne. La biopsie montra un plasmocytome des deux amygdales et du cavum envahissant le plancher de la bouche.

Une curiethérapie active amena une grosse amélioration.

Deux ans après cette première atteinte, apparaissent des lésions osseuses localisées, mais typiques : fractures spontanées, géodes.

Cinq ans après, de multiples lésions osseuses existent, en même temps que réapparaît la lésion au foyer initial.

Le diagnostic probable devant l'histoire clinique, la radiographie, la biopsie osseuse (nappe homogène de plasmocytes) est celui de myélome multiple.

Mais une protidémie normale aussi bien dans sa totalité que dans sa constitution, un myélogramme banal ne révélant que 2 % de plasmocytes ne permettent pas d'affirmer le diagnostic.

Par contre, le cas suivant, n° VI, est typique : cette malade de 35 ans est vue pour la première fois en janvier 1939 pour tumeur du maxillaire supérieur gauche et de l'ethmoïde. Le diagnostic de biopsie est plasmocytome.

La radiothérapie entraîne une cicatrisation rapide.

Mais, à étapes plus ou moins lointaines, on assiste à une généralisation osseuse : atteinte sacro-iliaque, claviculaire et humérale, stationnaire pendant un an cette rémission est suivie d'une reprise lésionnelle; en même temps le myélogramme, normal au début sans plasmocytes, se modifie : 4 %, 7 %, 16 % de plasmocytes. Les troubles biochimiques d'abord légers, augmentent peu à peu (légère hyperprotidémie avec hypersérinémie suivie d'une hyperglobulinémie importante avec hyperfibrinémie).

Cette observation, comme on le voit, est tout à fait démonstrative : on a assisté en effet à une généralisation myélomateuse à partir d'une tumeur localisée, avec constitution du syndrome biologique et cytologique.

Nous retrouvons dans la littérature une observation comparable : le cas n° 1 de JACKSON et BETHEA publié en 1931.

Elle a trait à un malade atteint d'une tumeur de l'amygdale qui fut enlevée.

Pendant sept ans, aucune manifestation osseuse n'est décelable; mais, par contre, les ganglions lymphatiques sont envahis peu à peu. Histologiquement, il s'agit d'un plasmocytome.

L'envahissement osseux survient au cours de la huitième année. Il y a donc eu atteinte amygdalienne, puis ganglionnaire, puis osseuse.

Il est donc difficile de dire avec précision, ainsi le constatent JACKSON et BETHEA, à quel moment une « entité clinique finit et une autre commence ».

« Il semble qu'il n'y ait pas de ligne de démarcation nette entre plasmocytome localisé bénin et myélome multiple malin ». Enfin, « en aucun cas, on ne peut prédire l'évolution d'un plasmocytome » (JACKSON et BETHEA).

Ces trois constatations nous paraissent s'appliquer tout à fait à nos observations.

2° RAPPORTS ENTRE MYÉLOMES MULTIPLES ET LEUCÉMIES.

La maladie de KAHLER est-elle une affection tumorale ou fait-elle partie des affections de systèmes ?

Telle est la question qui fut toujours à l'origine des controverses. De tout temps, en effet, deux théories s'opposèrent.

MAGNUS-LEVY, qui a étudié longuement la question, range le myélome dans les affections tumorales, type carcinomatose.

Trois points opposeraient, selon lui, myélome et leucémie :

- la faible extension du processus myélomateux;
- l'existence constante de foyers (même si ceux-ci sont plus ou moins bien limités; dans le myélome diffus on retrouverait malgré tout la disposition médullaire);
- l'absence de toute symétrie.

Il s'agit donc d'une affection tumorale et, comme telle, elle a un foyer unique et donne des métastases. En effet, ces manifestations sont décelables tantôt cliniquement, tantôt histologiquement dans les ganglions, le foie, la rate, les reins et même la peau.

Selon MAGNUS-LEVY, « il est difficile d'admettre qu'au niveau des côtes, des vertèbres de la tête, du bassin, des os des extrémités, il y ait une prédisposition générale entraînant la naissance d'une cellule nouvelle » et « il est plus simple d'admettre une métastase d'os à os à partir d'une seule tumeur.

NAEGELI, dont l'avis est identique, oppose à la conception du myélome affection de système, deux faits :

- le peu d'agressivité des leucémies envers le tissu osseux (opinion généralement admise);
- l'extension des leucémies à tous les viscères en opposition avec l'extension localisée à la moelle osseuse du myélome.

A l'opposé, des auteurs tels que PAPPENHEIM, LUBARSCH... estiment que le myélome peut être classé comme une maladie du système hémopoïétique avec participation prédominante de la moelle osseuse, mais atteinte possible des autres organes hémopoïétiques.

Cette opinion se fonde sur :

- l'existence de myélomes diffus,
- les localisations extra-osseuses.

De nombreux cas de myélomes diffus se trouvent dans la littérature; tels ceux de JOCHMANN et SCHUNN, Martha SCHMIDTMANN; à l'autopsie, cet auteur ne trouve que peu

de masses tumorales et, au niveau des côtes, à l'intérieur d'une corticale raréfiée, existe une hyperplasie médullaire sans disposition nodulaire.

Ce même aspect est noté par M. B. SCHMIDT; ENNEKING note aussi une atteinte médullaire diffuse. JACKSON et BETHEA voient un myélome multiple avec disposition mi-partie diffuse, mi-partie nodulaire.

Des observations modernes retrouvent ces faits, celles de LEMAIRE et MALLARMÉ, WEISSENBACH et LIEVRE, et surtout notre observation n° II à propos de laquelle G. MARCHAL et L. MALLET ont mis en valeur le myélome en nappes.

Les localisations extra-osseuses sont fréquentes. HOPMANN, MIEREMET citent une localisation hépatique; BECHTOLD : atteinte thyroïdienne; AMERSBACH et SCHRIDDE décrivent une maladie de KAHLER avec tuméfaction splénique et ganglionnaire associée à la lésion osseuse.

En 1932, PINEY et RIACH publient un cas avec tumeur du ligament large en envahissement utérin.

Rappelons encore le cas de JACKSON et BETHEA déjà cité, nos deux cas, n° III avec participation splénique, et n° IV avec participation splénique, hépatique et ganglionnaire, et celui de DUVOIR, POLLET, LAYANI, DECHAUME et GAULTIER, avec tumeurs cutanées.

Remarquons d'ailleurs que les localisations extra osseuses sont considérées par NAEGELI comme des foyers hémopoïétiques, tels qu'on en voit chez les anémiques, opinion tout à fait contredite par les examens histologiques.

Ainsi que le dit LUBARSCH, ni les localisations extra osseuses, ni l'infiltration diffuse ne plaident contre le diagnostic de myélome.

D'autres arguments sont-ils contre l'idée de myélome maladie de système ?

a) Le myélome est constitué par la prolifération uni-

forme d'une cellule d'un type déterminé; il s'opposerait ainsi aux leucémies donnant des images plus polymorphes.

En réalité cet argument est contredit par les faits.

b) Les troubles biochimiques peuvent se retrouver dans les deux affections : la protéinémie de BENCE-JONES n'est pas pathognomonique du myélome; MAGNUS-LEVY l'a trouvé 18 fois dans des leucémies myéloïdes, lymphoïdes ou aleucémiques.

L'augmentation des protides totaux est signalée à 148 0/00 au cours d'une leucémie par GROS, qui admet que deux affections théoriquement différentes peuvent avoir la même influence sur le comportement des albumines et par KEILHACK à 108,9 0/00, dont 18,4 0/00 de sérine, 86 0/00 de globuline, 75,6 0/00 d'euglobuline.

c) De même, la formule sanguine du myélome est en général banale : anémie progressive, leucocytose normale, opposent la maladie de KÄHLER aux leucémies dont la leucocytose importante est faite d'une lymphocytose ou d'une myélocytose.

Mais il est bien connu que certaines leucémies ont une leucocytose peu élevée, voire même normale (crypto-leucémies).

A l'opposé, des formules sanguines « leucémoïdes » (considérées par MAGNUS-LEVY comme de banales réactions de la moelle osseuse épuisée) et même de véritables leucémies peuvent se rencontrer au cours du myélome.

C'est sur ce dernier point que nous allons insister maintenant.

Trois de nos observations montrent à des degrés divers l'étroite parenté qui existe entre myélome et leucémie.

Chez notre malade n° II, la radiographie nous montra une image claire osseuse. La corticale apparaît peu mo-

difiée, mais l'os semble vidé de toute substance médullaire. Cet aspect « en nappes » est dû à l'extension continue de nombreux plasmocytes malins qui progressent en vastes coulées dans les espaces médullaires. Il existe dans ce cas un certain degré de cryptoleucémie plasmocytaire limitée à la moelle.

Le cas n° III est un myélome avec leucémie plasmocytaire encore cryptique : envahissement de la rate dont le tissu est noyé de plasmocytes, présence dans le sang d'un faible pourcentage de ces mêmes cellules (1 à 2 %).

Mais c'est l'observation n° IV qui rapporte les faits typiques. Dans ce cas, la leucémie à plasmocytes s'est manifestée à la fin de l'évolution : la formule sanguine montrait alors 24.000 globules blancs, 42 % de plasmocytes et 3 % de leucoblastes.

La rate et le foie présentaient un envahissement plus ou moins discret, fait de plasmocytes, myélocytes, leucoblastes. Les ganglions avaient une structure complètement remaniée : aspect panaché, plasmocytes disséminés, leucoblastes, myélocytes.

Nous retrouvons de tels faits dans la littérature; en effet, l'association leucémie plasmocytaire et myélome n'est pas rare, mais sa forme est variable.

Tantôt, comme dans un de nos cas, la leucémie reste cryptique, c'est l'éventualité la plus fréquente : citons le cas de MILLS et PRITCHARD III avec localisation ganglionnaire, celui de VARADI avec localisation rénale et splénique.

Tantôt, au contraire, la leucémie est nette. Le cas le plus ancien est celui de GLUSINSKY et REICHENSTEIN : les globules blancs atteignaient 39.400 dont 91,9 % de cellules mononucléaires donnant l'impression de plasmocytes.

OSGOOD et HUNTER ont publié un cas analogue : leucémie aiguë plasmocytaire associée à un myélome. Il

s'agissait d'un homme de 45 ans amené pour épistaxis et adéno-splénomégalie. Les radiographies crâniennes montraient une décalcification généralisée en petites taches.

Les examens du sang donnaient des résultats variables suivant les périodes :

16.600 globules blancs au début, puis 34.050 avec 48 % de plasmocytes, et, en fin d'évolution, 24.200 globules blancs avec 54 plasmocytes. Les viscères étaient infiltrés de ces mêmes cellules.

De même JACKSON et BETHEA présentent une leucémie franche, 65 % de plasmocytes dans le sang avec envahissement splénique et ganglionnaire. Leur cas ressemble à celui de PINEY dont le malade avait une hyperleucocytose et un chiffre de plasmocytes variant de 14 à 41 %. L'autopsie révéla une infiltration plasmocytaire de tous les viscères.

Citons encore les observations de MULLER et MAC NAUGHTON : chez la première malade, l'hyperleucocytose modérée (11.600 à 27.050 globules blancs) s'accompagne d'une plasmocytémie variant de 53 % à 39,5 %. L'autopsie montra une infiltration plasmocytaire diffuse du foie, de la rate, des reins, des ganglions.

Chez le deuxième malade, l'examen hématologique donne les résultats suivants : 50 à 55.000 globules blancs avec 65 % de plasmocytes. L'autopsie ne fut pas faite.

Enfin, la dernière observation en date est celle de LEMAIRE et MALLARMÉ. Les symptômes de leucémie aiguë (anémie, asthénie, fièvre, purpura, manifestations bucco-dentaires, adénosplénomégalie, formule sanguine avec 1.150.000 globules rouges et 17.500 globules blancs : 50 cellules souches, dont 30 typiques, 28 plasmocytiformes, 2 monocytoides; l'autopsie : infiltration de tous les organes par des cellules jeunes), s'associent à ceux de myélome : aspect du myélogramme plasmocytes, la ra-

diographie, le syndrome humoral (126,80 0/00 de protides, 113,30 0/00 de globuline).

A côté de ces leucémies plasmocytaires cryptiques ou non, on a signalé la coexistence des myélomes et des leucémies myéloïdes : ROSENBLUM en 1911 rapporte une observation de leucosarcome; il s'agissait, semble-t-il, d'un myélome avec leucémie myéloïde.

MUNK publie le cas d'une femme de 59 ans traitée pendant 1 an 1/2 pour leucémie myéloïde (19.900 globules blancs et 69 % de myélocytes); 6 mois avant sa mort, apparut une tumeur de la plante du pied étiquetée sarcome, puis une tuméfaction du creux poplité avec augmentation des ganglions inguinaux.

L'autopsie donna l'impression de métastases de tumeurs malignes; l'histologie révéla un aspect leucémique (leucémie myéloïde).

L'auteur se demande s'il ne s'agit pas d'un myélome avec dissémination de myélocytes dans le sang et conclut à l'association d'un myélome et d'une leucémie.

Plus discutable est le cas de ELLERMANN : son malade présentait des tumeurs des VI^e et VII^e côtes et de la colonne vertébrale. L'aspect microscopique fait porter le diagnostic de myélome.

De plus, la formule sanguine est de type leucémique avec envahissement leucémique des viscères (myéloblastes).

L'auteur n'ose conclure à une leucémie vraie et considère le sang comme « leucémoïde ».

Discutable aussi est le cas de SNAPPER qui montre des symptômes en faveur de la leucémie : formule sanguine avec myélocytes et myéloblastes, splénomégalie, envahissement leucémique des viscères, d'autres en faveur du myélome : tumeurs sternales et costales, images lacunaires, albuminurie de BENCE-JONES, hyperprotidémie (136,1 0/00) avec hyperglobulinémie (113 0/00).

Ainsi, de nombreux faits de transition ou de coexistence prouvent que les frontières entre le myélome et les leucémies ne sont pas totalement fermées, au contraire : tantôt la leucémie associée est chronique, tantôt elle est aiguë; sa forme est également variable, myélocytaire dans certains cas, plasmocytaire dans d'autres.

Remarquons d'ailleurs que l'hématologie fournit d'autres exemples de transitions analogues. Le plus frappant est le cas de lymphosarcome. Entre ce dernier et la leucémie lymphoïde qui peut lui succéder, tous les degrés sont visibles. Sous le nom de leucosarcome, on a individualisé la combinaison d'une tumeur lymphoïde plus ou moins localisée et d'une leucémie.

Enfin, signalons que des études expérimentales ont tenté de prouver les rapports étroits entre les leucémies et les myélomes (travaux de SNYDERS, KREBS, RICHTER, LIGNAC); en particulier FURTH, par transmission d'une leucémie myéloïde de souris obtint tantôt une nouvelle leucémie, tantôt un myélome.

De tous ces faits, nous tirons la conclusion suivante : la maladie de KAHLER est encore mal limitée et l'on trouve des transitions nombreuses entre elle et les plasmocytomes localisés d'une part, les leucémies d'autre part.

Elle semble pouvoir être classée parmi les affections du système hémopoïétique; c'est à titre exceptionnel et au début seulement qu'elle pourrait être considérée comme affection tumorale donnant lieu à des métastases.

QUELQUES MOTS DE TRAITEMENT

Que pouvons-nous opposer à cette maladie d'évolution fatale ? Peu de chose encore, si ce n'est un traitement purement symptomatique associé à la radiothérapie.

Les transfusions abondantes pratiquées à raison de 1 à 2 par semaine à la période d'anémie et de cachexie améliorent pour un certain temps l'état général de ces malades. Quant à la radiothérapie, elle permet une diminution des douleurs, une amélioration générale et une survie plus ou moins prolongée; mais, en aucun cas elle n'aboutit à une recalcification importante ni à une guérison véritable. C'est ainsi que dans l'observation de CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER, la radiothérapie a agité sur la courbe du poids seulement.

Tous nos malades ont été traités par la téléroentgénéthérapie totale selon la méthode codifiée en France par G. MARCHAL et L. MALLET, sans résultats importants ou durables; nous n'avons obtenu que des sédations de douleurs et de simples sursis.

Ainsi, la radiothérapie localisée ou diffuse à tout le squelette n'agit qu'imparfaitement. Cet insuccès s'oppose à l'efficacité de la radiothérapie dans les cancers osseux et dépend, semble-t-il, du mode de division cellulaire. La radiothérapie n'agirait que très imparfaitement sur la division directe des plasmocytes.

Ainsi, le traitement de la maladie de KÄHLER est très décevant. La durée de l'affection dépend surtout de son « génie évolutif » et n'est que peu modifiée par la radiothérapie.

CONCLUSIONS

1° Les myélomes multiples, contrairement à ce qui était affirmé jusqu'alors, se rencontrent à tout âge. Ils ne sont pas uniquement l'apanage de l'âge mûr, mais se voient également chez l'adulte jeune et même l'adolescent.

Le traumatisme semble jouer un rôle pathologique dans de nombreux cas.

2° L'évolution est variable :

Si, classiquement, la durée de la maladie de KAHLER s'étage sur plus de deux ans, il existe des évolutions très prolongées et, à l'opposé, des formes écourtées à terminaison rapide en quelques mois.

Rien ne laisse donc prévoir la durée qui dépend du « génie évolutif » de l'affection.

3° La radiographie nous a fait retrouver les images typiques du myélome. Mais :

a) Il faut mettre en valeur le myélome en nappes.

b) Il faut insister sur les formes à lésions osseuses limitées qui peuvent rester inaperçues sans le secours d'un examen systématique du squelette à la radiographie.

c) La radiographie dépasse souvent les données de la clinique; mais elle rend à son tour un compte imparfait des lésions ostéo-médullaires, beaucoup plus disséminées ou diffuses qu'il n'apparaît sur les clichés.

d) Enfin, la radiographie, tout en restant un des examens essentiels, peut cependant entraîner des erreurs, en particulier se pose le diagnostic avec les ostéoses cancéreuses métastatiques.

4° Parmi tous les examens biochimiques, seul a une importance pratique l'hyperglobulinémie globale, sans tenir compte de ses constituants intimes. Mais il faut signaler en outre l'hypermagnésinémie du début, assez rare, et l'hyperfibrinémie encore insuffisamment recherchée.

5° Les plasmocytes ont une morphologie bien particulière, qui les fait reconnaître facilement. Ils sont la signature des myélomes multiples et ont pu être décrits *in vivo*, grâce à la ponction sternale.

Leur origine a été longtemps discutée; l'accord est fait actuellement sur leur naissance à partir des hémohistioblastes.

6° Les frontières de la maladie de KAHLER sont encore assez mal définies et des transitions se retrouvent avec :

a) Les plasmocytomes localisés, se généralisant secondairement par étapes plus ou moins éloignées, par bonds successifs.

b) Les leucémies. Le myélome multiple paraît, d'après les travaux récents, pouvoir être classé parmi les affec-

tions du système hémopoiétique. Nous avons vu précédemment tous les chaînons entre myélome et leucémie aiguë plasmocytaire, en passant par les cryptoleucémies.

7° Le traitement est encore dans l'ensemble extrêmement décevant et, s'il peut parfois amener des rémissions plus ou moins longues, il ne parvient jamais à enrayer l'évolution fatale de cette maladie.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN.

Vu, le Président de Thèse :
FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — Article sur les Myélomes multiples. (*Encyclopédie médico-chirurgicale*.)
- BENCE-JONES. — On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. (*Philosoph. Transactions Roy. Soc.*, London, 1848, I, 55.)
- CARNOT, CAROLI, BÉNARD, KAYSER. — Contribution à l'étude du métabolisme des protides, au cours du myélome multiplé. (*Bulletin et Mém. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 février 1937, p. 206.)
- CARNOT, CACHERA, MILLE TISSIER. — Un cas de myélome multiple (Plasmocytome). (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 janvier 1936, n° 3, p. 88.)
- CATINAT. — Contribution à l'étude anatomo-clinique et biologique des myélomes multiples des os. (*Thèse Paris*, 1938.)
- COLEY. — Multiple myeloma. (*Annals of Surgery*, 1931, T 93, p. 77.)
- DAMADE et LÉGER. — Les myélomes décalcifiants diffus. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 30 septembre 1941, p. 890.)
- La trépano-ponction sternale. (*Presse Médicale*, 1943, 13 février, n° 6.)
- DUVOIR, LAYANI, PADOVANI, LAUDAT. — Etude humorale de trois cas de myélomes multiples. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 avril 1938, p. 697.)
- DUVOIR, POLLET, LAYANI, DECHAUME, GAULTIER. — Myélomes multiples avec tumeurs cutanées. Intérêt nosographique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 avril 1938, n° 15, p. 687.)

- DUVERNOIS. — Sarcomes myéloïdes. (*Thèse Paris*, 1932.)
- ELLERMANN. — Cas de myélomes avec modifications leucémiques du sang. (*Zentral Blatt f. Allg. Path. und Path. Anat.*, 1923, 34, 33.)
- ENNEKING. — *Ned. Aizdschr. v. Geneesk*, 1928, 3, 423.
- FERRATA et STARTL. — *Münch Mediz. Wochensch.*, 1937, n° 10.
- FOOD. — Hyperproteinemia, autohemoagglutination, renal insufficiency and abnormal bluding in multiple myeloma. (*Ann. of Int. Med.*, 8, 1935, 1.071.)
- FLASHMANN et LÉOPOLD. — With report of a case beginning with a primary retroperitoneal lymphosarcom and terminating with Leukemia (Leucosarkoma). (*American Journal of Medical Sciences*, 1929, p. 651.)
- GENNES (DE). — A propos de l'observation de CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER. (*Bulletin et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 janvier 1936.)
- GESCHICKTER. — Multiple myeloma as a single lesion. (*Annals of Surgery*, 1930, 92, 425.)
- GESCHICKTER et COPELAND. — Multiple myeloma. (*Annals of Surgery*, 1928, XVI, 1, p. 807.)
- GROS. — La question des modifications régulières de la composition protéinique du sang en cas de myélome multiple. (*Deutsches Archiv. für Klinische Medizin*. T. CLXXVII, n° 5, 15 mai 1936, p. 461-474.)
- GROSGURIN. — Le myélome multiple. (*Le Sang*, 1939, 13, p. 30.)
- HOUDARD et MOUCHET. — Considérations sur les difficultés du diagnostic des lésions multiples du squelette. (*Presse Médicale*, 14 nov. 1936.)
- HUNTER. — Hyperparathyroidism. Generalized osteites fibrosa. (*British Journal of Surgery*, 1931, p. 203.)
- JACKSON et BETHEA. — Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. Plasmocytomata and their relation to mul-

- multiple myeloma. (*American Journal of the Medical Sciences*, 1931, p. 169.)
- KAHLER. — *Prager Med. Wochenschrift*, 1889, p. 33.)
- LASSERRE et SERVANTIE. — Sur un cas de myélome; étude biologique des hyperglobulinémies. (*Bordeaux Chirurgical*, octobre 1937, T. VIII, n° 4, p. 269-272.)
- LÉGER. — Etude de quelques procédés récents pour le diagnostic des myélomes. (*Thèse Bordeaux*, 1939-1940.)
- LEMAIRE et MALLARMÉ. — Myélomes et leucémies à plasmocytes. (*La Semaine des Hôpitaux*, janvier 1942, n° 17.)
- MACH (René) et Mme MACH. — Myélome multiple simulant des métastases néoplasiques. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mai 1935, p. 876.)
- MAGNU-LEVY. — Multiple myélome. (*Acta Medica Scandinavica*, 1938, vol. XCV, fasc. II-IV.)
- Multiple myélome. (*Zeitschrift für Klinische Medizin*, 1933, 1934, p. 62.)
- MARCHAL (G.) et L. MALLET. — Considérations sur les formes anatomo-cliniques du myélome multiple des os. (*Bulletin Médical*, 15 juillet 1944, p. 167.)
- Maladie de Kahler à type de myélome en nappes. (*Le Sang*, 1944, n° 1, p. 1, T. XVI.)
- MARCHAL (G.), L. MALLET, P. SOULIE, G. ALBOT. — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 février 1935, p. 256.)
- MARCHAL (G.), L. MALLET et DEPREZ. — Leucémie monocyttaire chronique avec altérations osseuses. (*Le Sang*, XVI, n° 1, p. 9.)
- MIEREMET. — *Virchow Archiv.*, 1921, 234, 456.
- MILLS et PRITCHARD. — Multiple Myeloma; report of four cases with hyperprotidemia in two. (*Archives of Intern. Medicine*, 1937, 60, 1.069.)
- MULLER et MAC NAUGHTON. — Myélome multiple avec leucémie à

- plasmocytes, deux cas. (*Folia haematologica*, 1931, 32, 46, p. 17.)
- MUNK. — *Korr. Blat. f. Schw. Aerzte*, 1918, 48, p. 1.
- NAEGELI. — *Blutkrankheiten und blutdiagnostic*, 1931, 5^e édit., 550.
- OSGOOD et HUNTER. — Plasma cell Leukemia. (*Folia haematologica*, 1934, 52, 369.)
- PINEY. — *Folia haematologica*, 1924, 30, 174.
- SABADINI, MONTPELLIER et CHECHAN. — Reticulo plasmo-cytomes, ilio-sacrés. (*Presse Médicale*, 28 mars 1936, 526.)
- SCHMIDTMANN (M.). — Zur Kemtres der Multiplen Myelome. (*Archiv für Pathol. Anatom. (Virchow's)*, 1921, 234, p. 456.)
- SNAPPER. — *Traité des maladies du sang*.
- VARADI. — Contribution à la connaissance de la cytologie des myélomes. (*Le Sang*, 1937, n° 7, p. 689.)
- WEISSENBACH et LIEVRE. — Etude cytologique par ponction et biopsie de moelle osseuse dans les cas de myélome multiple et dans un cas de myéломatose décalcifiante diffuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 février 1939, n° 6, p. 237.)
- Myéломatose décalcifiante diffuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd.* 24 juin 1938, p. 1.137.)
- WEISSENBACH, RAVINA et LIEVRE. — Sur un cas de myélome multiple. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 décembre 1938, n° 36, 1.821.)